



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 280 951  
A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 88102169.5

(51) Int. Cl.4: C07C 103/50, C07D 209/08,  
C07D 209/34, C07D 211/46,  
A61K 31/16, A61K 31/40

(22) Anmeldetag: 15.02.88

(33) Priorität: 21.02.87 DE 3705622

(71) Anmelder: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH  
Sandhofer Strasse 116  
D-6800 Mannheim 31(DE)

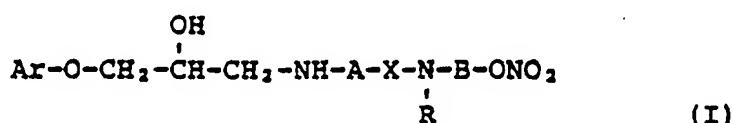
(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
07.09.88 Patentblatt 88/36

(72) Erfinder: Simon, Herbert, Dr. rer. nat.  
Händelstrasse 5  
D-6840 Lampertheim(DE)  
Erfinder: Michel, Helmut  
Ziegelgasse 2a  
D-6800 Mannheim 31(DE)  
Erfinder: Bartsch, Wolfgang, Dr. med. vet.  
Franconviller-Strasse 5  
D-6806 Viermheim(DE)

(64) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(54) Neue Amino-propanol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen  
enthaltende Arzneimittel sowie Zwischenprodukte.

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Amino-propanol-Derivate der allgemeinen Formel I

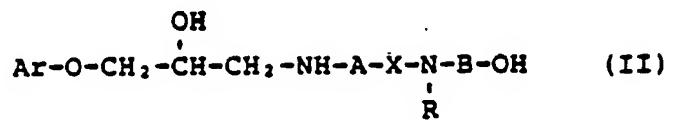


worin

Ar eine substituierte oder unsubstituierte aromatische oder heteroaromatische Gruppe bedeutet,  
A eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette von 1-8 C-Atomen, wobei eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Cycloalkylengruppe von 3-7 C-Atomen ersetzt sein kann, bedeutet  
X eine -C(=O)-, -S(=O)-oder -S(=O)<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet  
B eine geradkettige, mono-oder bicyclische, gegebenenfalls verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette von 1-12 C-Atomen, worin eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Cycloalkylen-Gruppe von 3-7 C-Atomen ersetzt sein kann und/oder bis zu 2 -CH<sub>2</sub>-Gruppen jeweils durch ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom oder eine -S(=O)-oder -S(=O)<sub>2</sub>-Gruppe ersetzt sein können, bedeutet  
R Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkyl-oder Nitroalkyl-Gruppe von 1-6 C-Atomen darstellt, oder R auch gemeinsam mit dem benachbarten Stickstoffatom und einer -CH<sub>2</sub>-Gruppe der Kette B einen heteroaliphatischen Ring mit 4-6 C-Atomen aufspannen kann, bedeutet  
sowie deren physiologisch verträgliche Salze,  
Verfahren zu deren Herstellung, sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz- und Kreislauferkrankungen.

EP 0 280 951 A1

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die neuen Zwischenprodukte der allgemeinen Formel II

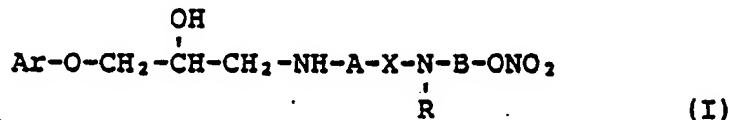


in der Ar, X, A, B und R die oben genannten Bedeutungen haben,  
zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zwischenprodukte.

**Neue Amino-propanol-Derivate, Verahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel sowie Zwischenprodukte**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Aminopropanol-Derivate der allgemeinen Formel I

5



10

worin

Ar eine substituierte oder unsubstituierte aromatische oder heteroaromatische Gruppe bedeutet,

A eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette von 1-8 C-Atomen, wobei eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Cycloalkylengruppe von 3-7 C-Atomen ersetzt sein kann, bedeutet

15

X eine -C(=O)-, -S(=O)-oder -S(=O)<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet

B eine geradkettige, mono-oder bicyclische, gegebenenfalls verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette von 1-12 C-Atomen, worin eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Cycloalkylen-Gruppe von 3-7 C-Atomen ersetzt sein kann und/oder bis zu 2 -CH<sub>2</sub>-Gruppen jeweils durch ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom oder eine -S(=O)- oder -S(=O)<sub>2</sub>-Gruppe ersetzt sein können, bedeutet

20

R Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Nitroxyalkyl-Gruppe von 1-6 C-Atomen darstellt, oder R auch gemeinsam mit dem benachbarten Stickstoffatom und einer -CH<sub>2</sub>-Gruppe der Kette B einen heteroaliphatischen Ring mit 4-6 C-Atomen aufspannen kann, bedeutet

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25

Der Rest Ar kann eine Phenylgruppe darstellen, die unsubstituiert oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann. Als Substituenten kommen in Frage: Halogeno-, Cyano-, Hydroxy-, Amino-, Formyl-, Nitro-, Carboxyl-, Carbamoyl-, Trifluormethyl-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Bicycloalkyl-, Alkanoyl-, Alkoxy-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Alkoxyalkoxyalkyl-, Alkoxyalkoxy-, Alkenyloxy-, Alkenyloxyalkyl-, Alkinyloxy-, Alkinyloxyalkyl-, Cycloalkoxy-, Alkylthio-, Alkylthioalkyl-, Morpholino-, Acylamino-, Acylaminoalkyl-, Acyloxy-, Alkoxy carbonyl-, Cycloalkyloxycarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkoxy-, wobei bei den letzteren 4 Gruppen die beiden endständigen Alkylgruppen zusammen mit dem Stickstoffatom auch eine cyclische Gruppe mit vier oder fünf C-Atomen bilden können, Cycloalkylaminocarbonylamino-,

30

Alkylaminocarbonylaminoalkyl-, Cycloalkylaminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxy carbonylaminoalkyl-, Cycloalkyloxycarbonylaminoalkyl-, Carbamoylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Cycloalkylaminocarbonylalkyl oder Alkylaminocarbonylalkoxy-Gruppen.

35

Der Rest Ar kann ferner eine Thiadiazolyl-, Naphthyl-, Indenyl-, Indazolyl-, Imidazolyl-, Benzimidazolyl-, Benztriazolyl-, Benzofuranyl-, Benzodioxolyl-, Benzothiophenyl-, Benzthiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Benzodiazinyl-, Benzopyranyl-, Benzothiinyl-, Benzothiazinyl-, Benzothiadiazinyl-, Benzoxathiinyl-, Benzoxazolyl-, Benzisoxazolyl-, Benzoxazinyl-, Benzodioxinyl- oder Carbazolyl-Gruppe bedeuten, wobei eine oder mehrere Doppelbindungen hydriert sein können, und diese Gruppen unsubstituiert oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können. Als Substituenten kommen in Frage: Alkyl-, Cyano-, Hydroxyalkyl-, Hydroxy-, Oxo-, Formyl-, Alkanoyl-, Alkylcarbonylamino- und Alkoxy carbonyl-Gruppen sowie die Morpholino-Gruppe.

40

Die Phenylgruppe kann vorzugsweise einfach (insbesondere in o-Stellung und in p-Stellung, aber auch in m-Stellung) oder zweifach (insbesondere in 2,5-Stellung, aber auch z.B. in 2,3-, 2,4-, 3,4- oder 3,5-Stellung) substituiert sein; sie kann aber auch drei- (insbesondere in 3,4,5-Stellung, aber auch z.B. in 2,3,4-, 2,3,5- oder 2,4,5-Stellung), vier- (z.B. in 2,3,4,5-Stellung) oder fünffach substituiert sein. Als Substituenten an der Phenylgruppe kommen insbesondere in Frage: F, Cl, Br, J; CN; OH; NH<sub>2</sub>; NH-CO-NH<sub>2</sub>; NO<sub>2</sub>; COOH; CONH<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; Alkyl mit 1-10, vorzugsweise 1-4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, ferner z. B. n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, Pentyl wie n-Pentyl, Hexyl wie n-Hexyl, Heptyl wie n-Heptyl, Octyl wie n-Octyl, Nonyl wie n-Nonyl oder Decyl wie n-Decyl; Alkenyl mit bis zu 10, vorzugsweise 2-4 C-Atomen, z.B. Vinyl, Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl wie 1-Buten-1-, -2-, -3- oder -4-yl, 2-Buten-1-

45

50

50



larninoethyl, Isobutoxycarbonylarninoethyl, sek.-Butylcarbonylarninoethyl, tert.-Butoxycarbonylarninoethyl, Ethoxycarbonylaminopropyl, n-Butoxycarbonylaminopropyl, Ethoxycarbonylarninobutyl, n-Butoxycarbonylarninobutyl, ferner z.B. n-Propoxycarbonylaminopropyl, n-Propoxycarbonylaminobutyl, Isopropoxycarbonylaminobutyl; Cycloalkoxycarbonylarninoalkyl mit 5-12, vorzugsweise 8-11 C-Atomen, vorzugsweise Cyclo-

5 ptyloxycarbonylarninoethyl, Cyclopentyloxycarbonylaminopropyl, Cyclopentyloxycarbonylarninobutyl, Cyclohexyloxycarbonylarninoethyl, Cyclohexyloxycarbonylaminopropyl, Cyclohexyloxycarbonylarninobutyl, ferner z.B. Cyclopropyloxycarbonylaminomethyl, Cycloheptyloxycarbonylarninoethyl; Carbamoylalkyl mit 2-5, vorzugsweise 2 C-Atomen, vorzugsweise Carbamoylmethyl, ferner Carbamoylethyl, Carbamoylpropyl, Carbamoylbutyl; Alkylaminocarbonylalkyl mit 3-8, vorzugsweise 3-6 C-Atomen, vorzugsweise Methylaminocarbo-

10 nylmethyl, Ethylaminocarbonylmethyl, n-Propylaminocarbonylmethyl, Isopropylaminocarbonylmethyl, n-Butylaminocarbonylmethyl, Isobutylaminocarbonylmethyl, sek.-Butylaminocarbonylmethyl, tert.-Butylaminocarbonylmethyl, ferner z.B. Ethylaminocarbonylethyl, Ethylaminocarbonylpropyl, Ethylaminocarbonylbutyl, n-Propylaminocarbonylbutyl, n-Butylaminocarbonylbutyl; Dialkylaminocarbonylalkyl mit 4-11, vorzugsweise 4-8 C-Atomen, vorzugsweise Dimethylaminocarbonylmethyl, Diethylaminocarbonylmethyl, Di-n-propylamino-

15 carbonylmethyl, (1-Pyrrolidino)carbonylmethyl, (1-Piperidino)carbonylmethyl, ferner z.B. Diethylaminocarbonylethyl, (1-Piperidino)carbonylethyl, Diethylaminocarbonylpropyl, Diethylaminocarbonylbutyl; Cycloalkylaminocarbonylalkyl mit 5-12, vorzugsweise 7 oder 8 C-Atomen, vorzugsweise Cyclopentylaminocarbonylmethyl, Cyclohexylaminocarbonylmethyl, ferner z.B. Cyclopropylaminocarbonylmethyl, Cyclobutylaminocarbonylmethyl, Cycloheptylamino-

20 carbonylmethyl, Cyclohexylaminocarbonylmethyl, Cyclohexylaminocarbonylbutyl; Alkylaminocarbonylalkoxy mit 3-10, vorzugsweise 3-5 C-Atomen, vorzugsweise Methylaminocarbonylmethoxy, ferner z.B. Methylaminocarbonylethoxy, Methylaminocarbonylpropoxy; Dialkylaminocarbonylalkoxy mit 4-10, vorzugsweise 4-7 C-Atomen, vorzugsweise Dimethylaminocarbonylmethoxy, Diethylaminocarbonylethoxy, (1-Piperidino)carbonylmethoxy, Cycloalkylaminocarbonylalkoxy mit 5-11, vorzugsweise 7 und 8 C-Atomen, vorzugsweise

25 Cyclopentylaminocarbonylmethoxy, Cyclohexylaminocarbonylmethoxy.

Der Rest Ar' kann ferner beispielsweise bedeuten: 1,2,5-Thiadiazol-3-yl, 4-(N-Morpholino)-1,2,5-thiadiazol-3-yl; 1-oder 2-Naphthyl; 1-, 2-, 3-, (bevorzugt) 4-, 5-, 6-oder 7-Indanyl; 1-Oxo-4-, -5-, -6-oder (bevorzugt) -7-Indanyl; Alkyl-1-oxo-Indanyl, bevorzugt 1-Oxo-5-methyl-7-Indanyl; 1-Hydroxy-4-, -5-, -6-oder (bevorzugt)-7-indanyl; 1-, 2-, 3-, (bevorzugt) 4-, 5-, 6-oder 7-Indenyl; 1-, 2-, 3-, 4-, (bevorzugt) 5-, 6-, 7-oder

30 8-Tetralyl; Oxo-tetralyl, bevorzugt 1-Oxo-5-tetralyl, ferner 2-, 3-oder 4-oxo-5-tetralyl oder 1-, 2-, 3-oder 4-oxo-6-tetralyl; Hydroxy-tetralyl, (bevorzugt) 1-Hydroxy-5-tetralyl, ferner 2-, 3-oder 4-Hydroxy-5-tetralyl; (bevorzugt) 4-, 5-, 6-oder 7-Indolyl; Alkylindolyl, vorzugsweise Methylindolyl, z.B. 2-Methyl-4-indolyl, 3-Methyl-4-indolyl oder 6-Methyl-4-indolyl, ferner z.B. 2-Ethyl-4-indolyl oder 6-Ethyl-4-indolyl; Dialkylindolyl, vorzugsweise Dimethylindolyl, z.B. 2,3-Dimethyl-4-indolyl, 2,6-Dimethyl-4-indolyl, ferner z.B. 2-Methyl-3-ethyl-4-indolyl, 2-Ethyl-3-methyl-4-indolyl, 2,3-Diethyl-4-indolyl; Cyanolindolyl, z.B. 2-Cyano-4-indolyl, 3-Cyano-4-indolyl; Alkyl-cyano-indolyl, bevorzugt 2-Cyano-6-methyl-4-indolyl, ferner z.B. 3-Cyano-6-methyl-4-indolyl; Carbamoylindolyl, vorzugsweise 2-Carbamoyl-4-indolyl, 3-Carbamoyl-4-indolyl, ferner z.B. 6-Carbamoyl-4-indolyl; Alkyl-carbamoyl-indolyl, vorzugsweise Methyl-carbamoyl-indolyl, z.B. 2-Carbamoyl-6-methyl-4-indolyl; Hydroxyalkyl-indolyl, bevorzugt 2-Hydroxymethyl-4-indolyl, ferner z.B. 2-Hydroxymethyl-5-indolyl, 3-Hydroxymethyl-4-indolyl, 2-(2-Hydroxyethyl)-4-indolyl; 2-Oxo-indolinyl, bevorzugt 2-Oxo-indolin-4-yl, ferner 2-Oxo-indolin-5-yl; Alkyl-2-oxo-indolinyl, bevorzugt Methyl-2-oxo-indolin-4-yl, z.B. 3-Methyl-2-oxo-indolin-4-yl, ferner z.B. 3-Ethyl-2-oxo-indolin-4-yl, 3-Isopropyl-2-oxo-indolin-4-yl; Dialkyl-2-oxo-indolinyl, z.B. 3,3-Dimethyl-2-oxo-indolin-4-yl, 3,3-Diethyl-2-oxo-indolin-4-yl; Indazol-(bevorzugt)-4-, -5-, -6-oder -7-yl; Benzimidazol-4-yl; Alkyl-benzimidazol-4-yl, bevorzugt Methyl-benzimidazol-4-yl, z.B. 3-Methyl-benzimidazol-

45 4-yl, 1-Methyl benzimidazol-4-yl, 2-Methyl-benzimidazol-4-yl, 6-Methyl-benzimidazol-4-yl, 7-Methyl-benzimidazol-4-yl; Benzimidazolin-2-on-4-yl (bevorzugt), Benzimidazolin-2-on-5-yl; Alkylbenzimidazolin-2-on-4-yl, bevorzugt Methyl-benzimidazolin-2-on-4-yl, z.B. 6-Methyl-benzimidazolin-2-on-4-yl, 7-Methyl-benzimidazolin-2-on-4-yl, Benztriazol (bevorzugt) 4-oder -5-yl; Benzofuran-(bevorzugt) 4-, -5-, -6-oder -7-yl; Alkyl-benzofuran-4-yl, z.B. 2-Methyl-benzofuran-4-yl, 3-Methyl-benzofuran-4-yl, 6-Methylbenzofuran-4-yl;

50 Alkanoyl-benzofuran-4-yl; z.B. 2-Acetyl-benzofuran-4-yl, 6-Acetyl-benzofuran-4-yl; Bis-alkanoyl-benzofuran-yl, z.B. 2,4-Diacetyl-benzofuran-5-yl, 2,6-Diacetyl-benzofuran-4-yl; 1,3-Benzodioxolyl, bevorzugt 1,3-Benzodioxol-4-yl; Alkyl-1,3-benzodioxolyl, bevorzugt 2-Methyl-1,3-benzodioxol-4-yl, ferner z.B. 6-Methyl-1,3-benzodioxol-4-yl; Dialkyl-1,3-benzodioxolyl, bevorzugt 2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-4-yl, ferner z.B. 2,2-Diethyl-1,3-benzodioxol-4-yl, 2,6-Dimethyl-1,3-benzodioxol-4-yl; 1,2-Benzisoxazol-(bevorzugt) 4-, -5-, -6-oder

55 -7-yl; Alkyl-1,2-benzisoxazolyl, bevorzugt 3-Methyl-1,2-benzisoxazol-4-yl; ferner z.B. 3-Ethyl-1,2-benzisoxazol-4-yl, 3-Propyl-1,2-benzisoxazol-4-yl, 3-Isopropyl-1,2-benzisoxazol-4-yl, 6-Methyl-1,2-benzisoxazol-4-yl; 1,3-Benzoxazol-(bevorzugt) 4-, -5-, -6-oder -7-yl; Alkyl-1,3-benzoxazolyl, bevorzugt 2-Methyl-1,3-benzoxazol-4-yl, ferner z.B. 2-Ethyl-1,3-benzoxazol-4-yl, 6-Methyl-1,3-benzoxazol-4-yl, 8-Methyl-

1,3-benzoxazol-4-yl; Aryl-1,3-benzoxazolyl, bevorzugt 2-Phenyl-1,3-benzoxazol-4-yl, 2-(4-Pyridyl)-1,3-benzoxazol-4-yl; Benzthiophen-(bevorzugt) 4-, -5-, -6-oder -7-yl; 1,2-Benzisothiazol-(bevorzugt) 4-, -5-, -6-oder -7-yl; Alkyl-1,2-benzisothiazol-yl, z.B. 6-Methyl-1,2-benzisothiazol-4-yl; 1,3-Benzthiazol-4-, -5-, -6-oder -(bevorzugt) 7-yl; Alkyl-1,3-benzthiazol-7-yl, z.B. 2-Methyl-1,3-benzthiazol-7-yl; 4-Methyl-1,3-benzthiazol-7-yl, 5-2-Ethyl-1,3-benzthiazol-7-yl; 2-Aryl-1,3-benzthiazol-7-yl, z.B. 2-Phenyl-1,3-benzthiazol-7-yl; 2-(4-Chlorphenyl)-1,3-benzthiazol-7-yl; 2-(4-Pyridyl)-1,3-benzthiazol-7-yl; 1,2-Dihydro-2-oxo-3-, -4-, (bevorzugt) -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl; 1,2,3,4-Tetrahydro-(bevorzugt) -5-, -6-, -7-oder -8-chinolyl; 1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-(bevorzugt) -5-, -6-, -7-oder -8-chinolyl; 1,2-Dihydro-8-hydroxy-2-oxo-(bevorzugt) 5-, -6-oder -7-chinolyl; 1,2-Dihydro-8-alkoxy-2-oxo-(bevorzugt) 5-, -6-oder -7-chinolyl, z.B. 1,2-Dihydro-8-methoxy-2-oxo-5-chinolyl;

10 1,2,3,4-Tetrahydro-8-hydroxy-2-oxo-(bevorzugt) 5-, -6-, oder -7-chinolyl; 1,2,3,4-Tetrahydro-8-alkoxy-2-oxo-(bevorzugt) 5-, -6-oder -7-chinolyl, z.B. 1,2,3,4-Tetrahydro-8-methoxy-2-oxo-5-chinolyl; 1,2,3,4-Tetrahydro-8-alkanoylamino-2-oxo-(bevorzugt) 5-, -6-oder -7-chinolyl, z.B. 1,2,3,4-Tetrahydro-8-acetylamino-2-oxo-5-chinolyl; 1,2-Dihydro-3-cyano-2-oxo-(bevorzugt) 5-, -6-, -7-oder -8-chinolyl; 1,2-Dihydro-3-cyano-2-oxo-7-methyl-5-chinolyl; 1,2-Dihydro-1-oxo-(bevorzugt) 4-, -5-, -6-, -7-oder -8-isochinolyl, 1,2-Dihydro-2-alkyl-1-oxo-(bevorzugt) 4-, -5-, -6-, -7-oder -8-isochinolyl, z.B. 1,2-Dihydro-2-methyl-1-oxo-4-isochinolyl; 1,2,3,4-Tetrahydro-2-alkanoyl-(bevorzugt)-5-, -6-, -7-oder -8-isochinolyl, bevorzugt 1,2,3,4-Tetrahydro-2-formyl-5-isochinolyl, ferner z.B. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-acetyl-5-isochinolyl; 1,2-Dihydro-2-oxo-1,3-benzodiazin-(bevorzugt) 5-, -6-, -7-oder -8-yl; 2H-3,4-Dihydro-5-, -6-, -7-oder -(bevorzugt) -8-benzopyranyl; 2H-5-, 6-, 7- oder -(bevorzugt) -8-benzopyranyl; 2H-2-oxo-5-alkyl-7-oder-(bevorzugt) 8-benzopyranyl, z.B. 2H-2-oxo-5-methyl-8-benzopyranyl; 2H-3-Cyano-5-, -6-, -7-oder -(bevorzugt) 8-benzopyranyl; 2H-3,4-Dihydro-5-, -6-, -7- oder -(bevorzugt) -8-benzothiinyl, 3,4-Dihydro-1H-2,2-dioxo-2,1-benzothiazin-(bevorzugt) 5-, -6-, -7-oder -8-yl; 3,4-Dihydro-1H-1-alkyl-2,2-dioxo-2,1-benzothiazin-(bevorzugt) 5-, -6-, -7-oder -8-yl, z.B. 3,4-Dihydro-1H-1-methyl-2,2-dioxo-2,1-benzothiazin-5-yl; 3,4-Dihydro-2H-3-oxo-1,4-benzothiazin-5-, -6-, -7-oder -(bevorzugt) 8-yl; 5-oder 6-Alkyl-3,4-dihydro-3-oxo-1,4-benzothiazin-8-yl, z.B. 6-Methyl-3,4-dihydro-3-oxo-1,4-benzothiazin-8-yl; 1,1-Dioxo-1,2,4-benzothiadiazin-5-, -6-, -7-oder -8-yl; 1,1-Dioxo-3-alkyl-1,2,4-benzothiadiazin-5-, -6-, -7-oder -8-yl, z.B. 1,1-Dioxo-3-methyl-1,2,4-benzothiadiazin-5-, -6-, -7-oder -8-yl; 1,1-Dioxo-3-alkanoyl-1,2,4-benzothiadiazin-5-, -6-, -7-oder -8-yl, z.B. 1,1-Dioxo-3-formyl-1,2,4-benzothiadiazin-5-, -6-, -7-oder -8-yl; 1,1-Dioxo-3-aryl-1,2,4-benzothiadiazin-5-, -6-, -7-oder -8-yl; 30 1,1-Dioxo-3-(4-pyridyl-carbonyl)-1,2,4-benzothiadiazin-5-, -6-, -7-oder -8-yl; 3,4-Dihydro-2,2-dioxo-1,2-benzoxathiin-(bevorzugt) 5-, -6-, -7-oder -(bevorzugt) 8-yl; 1-, 2-, 3-oder (bevorzugt) 4-Carbazolyl.

A kann eine geradkettige Alkylenkette von 1-8, bevorzugt 1-3 C-Atomen, bevorzugt Methylen, Ethylen, Trimethylen, ferner Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen, Heptamethylen, Octamethylen bedeuten.

Die Alkylenkette A kann auch verzweigt sein und aus 2 - 8, bevorzugt 2 - 5 C-Atomen bestehen. Bevorzugt sind z.B. Methylmethylen, 1-Methylmethylen, Dimethylmethylen, 1,1-Dimethylethylen, 1,1-Dimethyl-trimethylen, 1-Methyl-trimethylen; ferner kommen z.B. 1-Ethyl-methylen, 1,1-Dimethyl-tetramethylen, 1,2-Dimethyl-trimethylen, 2,2-Dimethyl-trimethylen, 3,3-Dimethyl-trimethylen, 1,1-Dimethylpentamethylen, 1,1-Dimethyl-hexamethylen, 1-Methyl-tetramethylen in Frage.

Eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe oder Alkylenkette kann durch eine Cycloalkylen-Gruppe mit 3-7, vorzugsweise 6 C-Atomen ersetzt sein. Vorzugsweise kommen der 1,2-1,3-und 1,4-Cyclohexylen-Rest in Frage, wobei die Stellung der Substituenten jeweils cis oder trans sein kann. Ferner kann z.B. die Methylen-1,2-, -1,3-oder -1,4-cyclohexylen-Gruppe, die Methylen-1,2-, -1,3-oder -1,4-cyclohexylen-methylen-Gruppe, die Ethylen-1,2-, -1,3-oder -1,4-cyclohexylen-Gruppe, die Trimethylen-1,2-, -1,3-oder -1,4-cyclohexylen-Gruppe, die Tetramethylen-1,2-, -1,3-oder -1,4-cyclohexylen-Gruppe oder auch die Methylen-1,2-, -1,3-oder -1,4-cyclohexylen-ethylen-Gruppe oder die Ethylen-1,2-, -1,3-oder -1,4-cyclohexylen-tetramethylen-Gruppe eingesetzt werden, die Konfiguration der Cycloalkylen-Gruppe kann jeweils cis oder trans sein. Weitere Alkylenketten A sind z.B. die 1,2-Cyclopropylen-Gruppe, die Methylen-1,2-cyclopropylen-Gruppe, die Tetramethylen-1,2-cyclopropylen-Gruppe, die Methylen-1,2-cyclopropylen-methylen-Gruppe, die Methylen-1,2-cyclopropylen-ethylen-Gruppe, die 1,2-oder 1,3-Cyclobutyl-Gruppe, die Tetramethylen-1,2-oder -1,3-cyclobutyl-Gruppe, die Methylen-1,2-oder -1,3-cyclobutyl-methylen-Gruppe, die Methylen-1,2-oder -1,3-cyclobutyl-ethylen-Gruppe, die 1,2-oder 1,3-Cyclopentyl-Gruppe, die Methylen-1,2-oder -1,3-cyclopentyl-Gruppe, die Tetramethylen-1,2-oder -1,3-cyclopentyl-Gruppe, die Methylen-1,2-oder -1,3-cyclopentyl-methylen-Gruppe, die Methylen-1,2-oder -1,3-cyclopentyl-ethylen-Gruppe, die 1,2-1,3-oder 1,4-Cycloheptylen-Gruppe, die Methylen-1,2-, -1,3-oder -1,4-cycloheptylen-Gruppe, die Tetramethylen-1,2-, -1,3-oder -1,4-cycloheptylen-methylen-Gruppe, die Methylen-1,2-, -1,3-oder -1,4-cycloheptylen-ethylen-Gruppe, die Konfiguration der Cycloalkylen-Gruppe kann jeweils cis oder trans sein.

Die Gruppe B kann eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette von 1-12, vorzugsweise 2-6 C-

Atomen, bedeuten, vorzugsweise Ethylen, 1-Methyl-ethylen, 2-Methyl-ethylen, Trimethylen, 1-Methyl-trimethylen, 3-Methyl-trimethylen, Pentamethylen, 1-Methyl-tetramethylen-, 1-Ethyl-trimethylen, Hexamethylen, 1-Methyl-pentamethylen, 1-Ethyl-tetramethylen, 1-n-Propyl-trimethylen, 1,1-Dimethyl-ethylen, ferner z.B. 1,1-Dimethyl-trimethylen, 2,2-Dimethyl-trimethylen oder 1,1-Dimethyl-hexamethylen.

5 Als cyclische oder bicyclische Alkylenkette B kommen vorzugsweise die 1,2-Cyclopentylen-Gruppe, die 1,2-1,3-oder 1,4 Cyclohexylen-Gruppe, die Methylen-1,2-cyclohexylen-Gruppe oder der 2,6-Dioxabicyclo-[3.3.0]octan-4,8-yl-Rest in Frage, wobei die Konfiguration der Cycloalkylen-Gruppe jeweils cis oder trans sein kann, ferner kommen z.B. die 1,2-, 1,3-oder 1,4-Phenyl-methylen-Gruppe, die Methylen-1,2-, -1,3- oder -1,4-Phenyl-methylen-Gruppe, die Ethylen-1,4-phenylen-Gruppe, die Ethylen-1,4-phenylen-ethylen-10 Gruppe, die Ethylen-1,4-phenylen-tetramethylen-Gruppe oder die Trimethylen-1,4-phenylen-trimethylen-Gruppe in Frage.

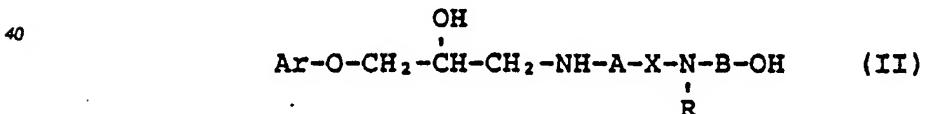
R kann Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten, ungesättigten oder ungesättigten Alkylrest von 1-8, vorzugsweise 1-3 C-Atomen bedeuten, vorzugsweise die Methyl-Gruppe, die Ethyl-Gruppe, die n-Propyl-Gruppe, die Isopropyl-Gruppe oder die Allyl-Gruppe, ferner z.B. die n-Butyl-Gruppe, die n-Pentyl-Gruppe und die n-Hexylgruppe, wobei in allen Fällen noch 1 H-Atom durch die O-NO<sub>2</sub>-Gruppe ersetzt sein kann. Im Fall, daß R gemeinsam mit einer -CH<sub>2</sub>-Gruppe der Kette B und dem Stickstoffatom 15 einen heteroaliphatischen Ring von 4-6 C-Atomen aufspannen kann, kommen vorzugsweise der Pyrrolidinylen-, der Piperidinylen- und der 1,2-, 1,3- oder 1,4-Piperidinylen-methylen-Rest in Frage, ferner z.B. der Perhydroazepinylen-Rest.

20 Verbindungen ähnlicher Art sind bereits z. B. beschrieben in den Patentanmeldungen EP 117 089, SE 385693 und DE 2418030.

Die dortigen Verbindungen unterscheiden sich jedoch dadurch von den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, daß sie nicht die Gruppierung -O-NO<sub>2</sub> besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen wertvolle Eigenschaften. Sie besitzen nicht nur  $\beta$ -25 Rezeptoren blockierende Aktivität, sondern sie bewirken auch eine Verminderung des Sauerstoffbedarfs des Herzens, eine Erhöhung des Blutflusses und eine Erniedrigung des Blutdruckes. Sie eignen sich daher zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen, wie z.B. Hochdruck und Angina pectoris.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 20-500 mg pro Tag 30 bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2-3 mal pro Tag 1-2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 10-200 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch 1 mal pro Tag 1-2 Tabletten mit 20-500 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1-8 mal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei Mengen von 5-200 mg/Tag normalerweise ausreichen.

35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in an sich bekannter Weise dadurch hergestellt werden, daß man  
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



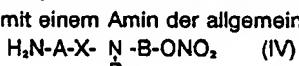
45 in der A, Ar, B, X und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, einer Nitratester-Bildungsreaktion unterwirft, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel III  

$$\text{Ar}'-\text{O}-\text{Z} \quad (\text{III})$$
  
 in der Ar' die gleiche Bedeutung wie Ar hat oder gegebenenfalls eine entsprechende Synthesevorstufe sein kann und Z eine der Gruppierungen



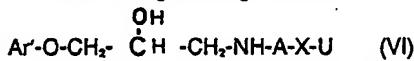
55 darstellt, worin Y eine reaktive Gruppe bedeutet,  
 b1) mit einem Amin der allgemeinen Formel IV



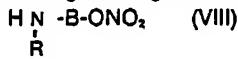
in der A, B, X und R die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder  
b2) mit einem Amin der allgemeinen Formel V



5 worin A und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und U eine nucleofuge Gruppe ist  
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



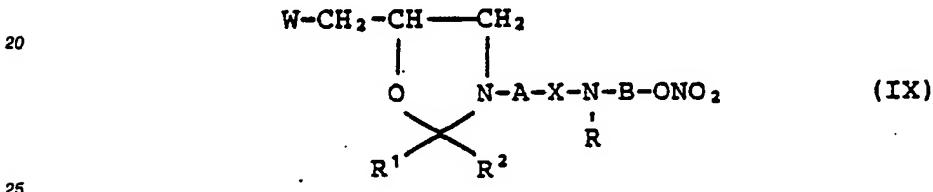
umsetzt und diese, gegebenenfalls nach Ueberfuehrung der Gruppe Ar' in die Gruppe Ar mit einer  
10 Verbindung der allgemeinen Formel VII



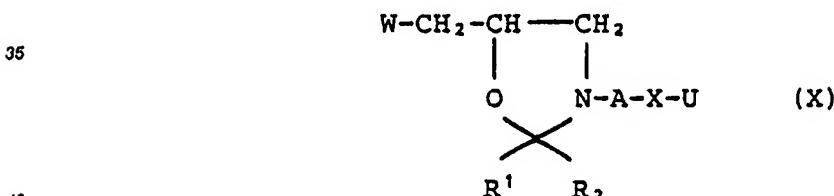
in der B und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, oder  
c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII

15 Ar'-OH  $\quad (\text{VIII})$

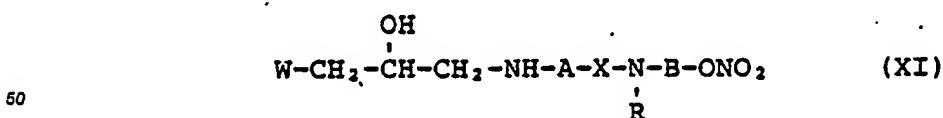
in der Ar' die oben angegebenen Bedeutungen hat  
c1) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



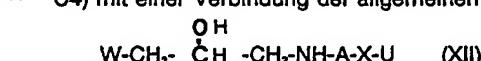
worin A, B, X und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, W Mesyloxy, Tosyloxy oder Halogen,  
R, Wasserstoff oder Alkyl und R<sup>2</sup> unabhangig Wasserstoff, Alkyl oder Phenyl bedeuten oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>  
zusammen mit dem benachbarten Kohlenstoffatom ein Carbonyl-Radikal bilden, umsetzt, und gegebenenfalls die Gruppe Ar' in die Gruppe Ar ueberfuehrt und den Oxazolidin-Ring spaltet, oder  
30 c2) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X



worin A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, U und W die oben genannten Bedeutungen haben, umsetzt, den Oxazolidin-Ring spaltet und die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VI, gegebenenfalls nach Ueberfuehrung der Gruppe Ar' in die Gruppe Ar, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII umsetzt, oder  
45 c3) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



in der A, B, W, X und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt und gegebenenfalls die Gruppe Ar' in die Gruppe Ar ueberfuehrt, oder  
55 c4) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII



in der A, W, X und U die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, zu einer Verbindung der allgemeinen

Formel VI umsetzt und diese, gegebenenfalls nach Ueberfuehrung der Gruppe Ar' in die Gruppe Ar, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II (Zwischenprodukte fuer die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I) sind ebenfalls neu und Gegenstand dieser Anmeldung. Sie koennen hergestellt

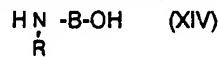
5 werden, indem man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel III

a1) mit einem Amin der allgemeinen Formel XIII

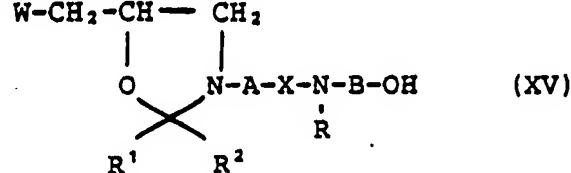


10 in der A, B, X und R die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder  
a2) mit einem Amin der allgemeinen Formel V zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VI umsetzt und diese, gegebenenfalls nach Ueberfuehrung der Gruppe Ar' in die Gruppe Ar, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV



15 in der B und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, oder  
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII  
b1) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV

20

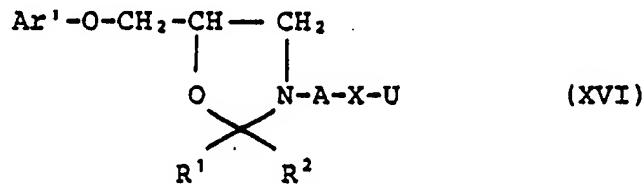


25

in der A, B, R1, R2, W, X und R die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und den Oxazolidin-Ring spaltet, oder

30 b2) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI

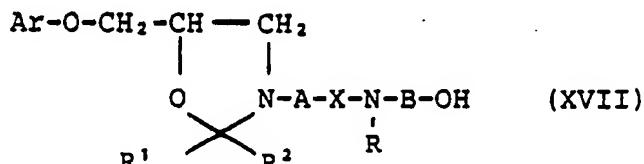
35



40

in der Ar', R1, R2, A, X und U die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und diese, gegebenenfalls vor oder nach Ueberfuehrung der Gruppe Ar' in die Gruppe Ar, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XVII

45

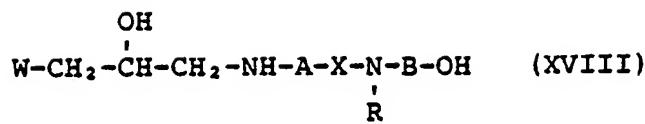


50

in der Ar, R1, R2, A, X, R und B die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und dann den Oxazolidin-Ring spaltet, oder

55 b3) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X umsetzt, den Oxazolidin-Ring spaltet und die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VI, gegebenenfalls nach Ueberfuehrung der Gruppe Ar' in die Gruppe Ar, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV umsetzt, oder

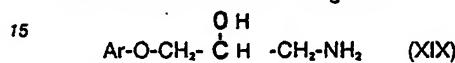
b4) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVIII



5

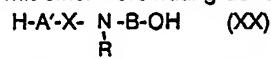
in der A, B, W, X und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt und gegebenenfalls die Gruppe Ar' in die Gruppe Ar ueberfuehrt, oder  
 b5) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VI umsetzt, und diese, gegebenenfalls nach Ueberfuehrung der Gruppe Ar' in die Gruppe Ar, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV umsetzt,

10 c) eine Verbindung der allgemeinen Formel III mit Ammoniak oder einem geschuetzten Amin umsetzt, gegebenenfalls die Schutzgruppen abspaltet und die Gruppe Ar' in die Gruppe Ar ueberfuehrt und die entstandene Verbindung XIX



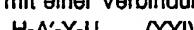
in der Ar die angegebenen Bedeutung hat,

c1) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XX



20 25 in der X, R und B die oben angegebenen Bedeutungen haben und A' die gleiche Bedeutung wie A hat, wobei aber eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe in A' durch eine C=O-Gruppe ersetzt ist, umsetzt und das entstandene Imin in situ oder anschließend reduziert, oder

c2) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XXI



25 30 in der A', X und U die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, das entstandene Imin in situ oder anschließend weiter zur Verbindung der allgemeinen Formel VI reduziert und diese mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV umsetzt.

Die Amine IV koennen in an sich bekannter Weise dadurch hergestellt werden, daß man

30 35 a) Verbindungen der allgemeinen Formel V mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII umsetzt, oder

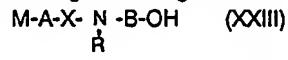
b) Verbindungen der allgemeinen Formel V mit Verbindungen der allgemeinen Formel XIV zu Verbindungen der allgemeinen Formel XIII umsetzt und diese einer Nitratester-Bildungsreaktion unterwirft, oder

35 40 c) Verbindungen der allgemeinen Formel XXII



in der A, X und U die oben angegebenen Bedeutungen haben und M eine Gruppe bedeutet, die in eine -NH<sub>2</sub>-Gruppe ueberfuehrt werden kann, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII umsetzt und die Gruppe M in die H<sub>2</sub>N-Gruppe ueberfuehrt, oder

40 45 d) Verbindungen der allgemeinen Formel XXII mit Verbindungen der allgemeinen Formel XIV zu Verbindungen der allgemeinen Formel XXIII

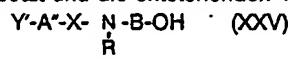


umsetzt und diese, nach Ueberfuehrung der Gruppe M in eine -NH<sub>2</sub>-Gruppe, einer Nitratester-Bildungsreaktion unterwirft. Gegebenenfalls kann die Nitratester-Bildungsreaktion auch vor der Ueberfuehrung der Gruppe M in eine -NH<sub>2</sub>-Gruppe durchgefuehrt werden.

50 55 e) Verbindungen der allgemeinen Formel XIV mit Verbindungen der allgemeinen Formel XXIV



in der X und U die oben genannten Bedeutungen besitzen, Y' die Bedeutung von Y hat oder Wasserstoff bedeutet kann und A' die Bedeutung von A hat, jedoch eine geringere Anzahl an C-Atomen beinhaltet, umsetzt und die entstehenden Verbindungen der allgemeinen Formel XXV



in der Y', A', X, R und B die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel XXVI



55 60 in der M' die Bedeutung von M hat oder die -NH<sub>2</sub>-Gruppe bedeuten kann, A'' die Bedeutung von A', und Y' die Bedeutung von Y haben kann, zu Verbindungen der allgemeinen Formel XXVII



in der A'' und A''' gemeinsam die Bedeutung von A haben umgesetzt und diese wie unter d) weiter behandelt.

Die Nitratester-Bildungsreaktion der Verbindungen der allgemeinen Formeln II, XIII und XIV kann 5 durchgeführt werden, indem die Verbindungen der allgemeinen Formel II, XIII und XIV mit einem nitratester-bildenden Reagenz, wie rauchender Salpetersäure, einer Mischung aus rauchender Salpetersäure und konz. Schwefelsäure bei niedrigen Temperaturen in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels umgesetzt. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen Raumtemperatur und -60°C, bevorzugt zwischen -10°C und -30°C. Das Molverhältnis der Reaktionspartner liegt zwischen 1 und 10.

10 Alternativ kann die Nitratester-Bildungsreaktion durchgeführt werden, indem man in einer Verbindung der allgemeinen Formel II, XIII oder XIV selektiv eine aliphatische Hydroxylgruppe durch eine Halogengruppe ersetzt und anschließend das Reaktionsprodukt mit Silbernitrat in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100°C umgesetzt. Das Molverhältnis der Umsetzungsreaktion zwischen der Halogenverbindung und Silbernitrat kann zwischen 1 und 10 liegen.

15 Die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel VIII mit Epihalogenhydrinen oder Verbindungen der allgemeinen Formeln IX, X, XI, XII, XV und XVIII werden in an sich bekannter Weise durchgeführt, indem man die Reaktionspartner in einem organischen Lösungsmittel und/oder Wasser in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Alkalihydroxiden oder -hydriden oder organischen Stickstoffbasen bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100°C umgesetzt. Die Molverhältnisse der Verbindungen 20 der allgemeinen Formel VIII zu den Epihalogenhydrinen oder den Verbindungen der allgemeinen Formel IX, X, XI, XII, XV und XVIII können zwischen 1 und 100 liegen. Als organische Lösungsmittel kommen z. B. Methanol, Ethanol, Propanol, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid in Frage. Die Spaltung der Oxazolidin-Ringe in den Formeln IX, X, XV, XVI und XVII erfolgt unter sauren Bedingungen im Fall R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, Alkyl oder Aryl oder unter basischen Bedingungen (z. B. 4n 25 NaOH/Ethanol) im Fall R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = > CO.

Die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit einem Amin der allgemeinen Formel IV, V und XIII oder einem geschützten Amin oder Ammoniak erfolgen in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels zwischen 0° und 150°C, bevorzugt zwischen 20°C und 50°C. Als Lösungsmittel können z.B. Methanol, Ethanol, Propanol, Iso-Propanol, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid verwendet werden. Das molare Verhältnis der Reaktionspartner ist nicht kritisch. Es können Verhältnisse zwischen 1 und 100 gewählt werden. Gegebenenfalls können die Reaktionen unter erhöhtem Druck durchgeführt werden.

Die Gruppen M und M' in Verbindungen der allgemeinen Formeln XXII, XXIII und XXVI können beispielsweise eine acyierte, vorzugsweise acetylierte, Gruppe -NH-Acyl, eine durch 1- oder 2-Benzylgruppen geschützte Gruppe -NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> oder -N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, eine Nitrogruppe -NO<sub>2</sub> oder Nitroso-Gruppe -NO sein oder auch mit dem benachbarten C-Atom zusammen eine -C=N-Gruppe bilden. Die Demaskierung der -NH-Acyl-Gruppe erfolgt vorzugsweise mit anorganischen Säuren oder Basen, z. B. Salzsäure oder Natronlauge, in Gegenwart oder Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels, z. B. Methanol oder Ethanol, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 150°C, die Molverhältnisse können zwischen 1 und 200 liegen. Die 35 Abspaltung von Benzyl-Schutzgruppen erfolgt hydrogenolytisch in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels und/oder Wasser sowie Palladium auf Kohle als Katalysator. Die Temperaturen können zwischen Raumtemperatur und 250°C, vorzugsweise Raumtemperatur und 60°C, liegen, der Wasserstoffdruck kann zwischen 1 und 300 bar vorzugsweise 1 bis 5 bar betragen.

Zur Reduktion der -NO<sub>2</sub>-Gruppe kommen zahlreiche Verfahren, z.B. mit Zink in Salzsäure, mit Eisen in 45 Salzsäure, mit Lithiumaluminiumhydrid in Ethern, mit anorganischen Sulfiden wie NaHS, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S oder Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> in wässriger und/oder alkoholischer Lösung, oder hydrogenolytisch mit Katalysatoren wie PtO<sub>2</sub>, Pd, Raney-Nickel, vorzugsweise in einem alkoholischen Lösungsmittel wie Methanol und Ethanol, bei Drucken zwischen 1 und 200 bar, in Frage. Die Temperaturen können zwischen -20°C und +200°C, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 100°C, liegen. Die Reduktion der C=N-Gruppe zur -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>-Gruppe kann 50 z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid in Ethern, Diboran in Ethern oder hydrogenolytisch mit Katalysatoren wie Raney-Nickel oder PtO<sub>2</sub> in organischen Lösungsmitteln und/oder Wasser bei Drucken zwischen 1 und 300 bar erfolgen. Die Temperaturen können zwischen -30°C und +200°C liegen.

Die Umsetzungen der Amine VII und XIV mit aktivierten Verbindungen der allgemeinen Formeln V, VI, XVI, XXII, XXIV und XXV werden in an sich bekannter Weise bevorzugt in einem Lösungsmittel wie Hexan, 55 Diethylether, Tetrahydrofuran, Methylchlorid, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid oder in wässriger Lösung bei Temperaturen zwischen -50°C und +100°C, bevorzugt zwischen -30°C und Raumtemperatur, durchgeführt.

Im Fall

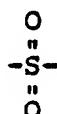
a)  $X = -C(=O)-$ 

können die entsprechenden aktivierten Carbonsäuren z.B. in Form von Estern, Lactonen, Carbonsäurehalogeniden oder -anhydriden vorliegen, oder die Aktivierung der Carbonsäuren erfolgt durch aktivierende Reagenzien wie N, N'-Carbonyldimidazol, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 1-Alkyl-2-halogen-pyridiniumsalzen o.ä. Die Aktivierung und die Umsetzung mit den Aminen VII und XIV kann dabei in einem Syntheseschritt durchgeführt werden. Es können molare Verhältnisse zwischen 1 und 100 gewählt werden. Gegebenenfalls können die Umsetzungen in Gegenwart einer Hilfsbase, vorzugsweise einem organischen Amin, durchgeführt werden,

10

b)  $X = -S-$  oder

15



können die entsprechenden aktivierten Sulfinsäuren bzw. Sulfonsäuren z.B. in Form von Estern und Halogeniden, wobei diese aus geeigneten Vorstufen hergestellt werden, eingesetzt werden. Die Molverhältnisse zwischen den aktivierten Sulfinsäuren bzw. Sulfonsäuren und den Aminen VII und XIV können zwischen 1 und 100 liegen, vorzugsweise bei 1.

Die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel XXV mit Verbindungen der allgemeinen Formeln XXVI werden in an sich bekannter Weise durchgeführt, in dem man ein acides Proton in Verbindungen der allgemeinen Formel XXVI, mittels einer Base (z.B. Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Lithiumdiisopropylamid) in einem Lösungsmittel (z.B. Dimethylformamid, Methanol, Ethanol, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol oder Wasser) abstrahiert und die entstandene Verbindung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XXV alkyliert. Als nucleofuge Gruppe Y' kommt vorwiegend ein Halogenidion oder ein Mesylat, Triflat, Tosylat, aber auch z.B. ein Acetat in Frage.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III, VI, IX, X, XI, XII, XV, XVI, XVII, XVIII und XIX besitzen asymmetrische Kohlenstoffatome.

Gegenstand der Erfindung sind daher auch sämtliche möglichen Diastereomerengemische, Racemate und sämtliche optisch aktiven Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, VI, IX, X, XI, XII, XV, XVI, XVII, XVIII und XIX.

Zur Überführung der Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II in ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze setzt man diese, vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel, mit der äquivalenten Menge einer anorganischen oder organischen Säure, z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Benzoësäure, Salicylsäure, o-Acetoxybenzoësäure, Zimtsäure, Naphthoësäure, Mandelsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure um.

Die erfindungsgemäßen neuen Substanzen I und II und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethyleniamintetraessigsäure und deren nicht toxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum hochdispers Kieselgelsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie z.B. Polyethylenglykole), für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Neben den nachfolgend aufgefuehrten Beispielen sind insbesondere die folgenden Verbindungen im Sinne der Anmeldung bevorzugt.

2-[2-Hydroxy-3-[4-(4-morpholino)-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy]-propylamino]-N-(2-methyl-1-nitroxy-prop-2-yl)-essigsäureamid  
 4-[2-Hydroxy-3-[4-(4-morpholino)-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy]-propylamino]-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid  
 2-[3-(2-Fluorophenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-N-(2-nitroxy-propyl)-propionsäureamid

trans-3-[3-(2-Fluorophenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-N-(2-nitroxy-cyclohexyl)-buttersæureamid  
 3-[2-Hydroxy-3-(2-methylphenoxy)-propylamino]-N-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersæureamid  
 trans-3-[2-Hydroxy-3-(2-methylphenoxy)-propylamino]-3-methyl-N-[(2-nitroxy-cyclohexyl)-methyl]-buttersæureamid

5 4-[2-Hydroxy-3-(2-methylphenoxy)-propylamino]-4-methyl-N-(4-nitroxy-butyl)-valeriansæureamid  
 2-[2-Hydroxy-3-(3-methylphenoxy)-propylamino]-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propansulfonsæureamid  
 2-[2-Hydroxy-3-[2-(2-norbornylexo)-phenoxy]-propylamino]-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsæureamid  
 4-[3-(4-Carbamoylmethyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansæureamid

10 N-(2,2-Dimethyl-3-nitroxy-propyl)-4-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxy-ethyl)-phenoxy]-propylamino]-4-methyl-valeriansæureamid  
 4-[2-Hydroxy-3-[4-(2-methoxy-ethyl)-phenoxy]-propylamino]-3-methyl-buttersæure-(4-nitroxy)-piperidid  
 2-[2-Hydroxy-3-[4-(2-methoxy-ethyl)-phenoxy]-propylamino]-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propansulfonsæureamid

15 cis-3-[2-Hydroxy-3-[(2-methylamino-carbonylmethoxy)-phenoxy]-propylamino]-3-methyl-N-(4-nitroxy-cyclohexyl)-buttersæureamid  
 3-[3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-N-(1-nitroxy-but-3-yl)-buttersæureamid  
 4-[3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-valeriansæure-(4-nitroxymethyl)-piperidid  
 (2S)-2-[2-Hydroxy-3-[(2-propargyloxy)-phenoxy]-propylamino]-propionsæure-(4-nitroxy)-piperidid

20 3-[2-Hydroxy-3-(2-methylmercapto-phenoxy)-propylamino]-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersæureamid  
 2-[2-Hydroxy-3-(2-methylmercapto-phenoxy)-propylamino]-2-methyl-propionsæure-[4-(1-nitroxy-ethyl)]-piperidid  
 3-[3-(2,5-Dichloro-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersæureamid  
 4-[3-(2,5-Dichloro-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-4,N-dimethyl-N-(2-nitroxy-propyl)-valeriansæureamid

25 2-[3-(2,5-Dichloro-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-2-methyl-N-(3-methyl-1-nitroxy-but-3-yl)-propionsæureamid  
 3-[3-(2-Chloro-5-methyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersæureamid  
 4-[3-(2-Chloro-5-methyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-valeriansæure-(4-nitroxy)-piperidid  
 trans-2-[3-(2-Chloro-5-methyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-2-methyl-N-[(2-nitroxy-cyclohexyl)-methyl]-propansulfonsæureamid

30 3-[3-(4-Butanoylamino-2-cyano-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-3,N-dimethyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersæureamid  
 3-[2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-2,3,5-trimethyl-phenoxy)-propylamino]-3-methyl-N-(2,2-dimethyl-3-nitroxy-propyl)-buttersæureamid

35 3-cis-2-[2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-2,3,5-trimethyl-phenoxy)-propylamino]-N-(4-nitroxy-cyclohexyl)-propionsæureamid  
 3-[2-Hydroxy-3-(4-methylcarbonyloxy-2,3,5-trimethyl-phenoxy)-propylamino]-3-methyl-N-(2,2-dimethyl-3-nitroxy-propyl)-buttersæureamid  
 3-[2-Hydroxy-3-(4-methylcarbonyloxy-2,3,5-trimethyl-phenoxy)-propylamino]-3-methyl-N-(2-nitroxy-ethyl)-buttersæureamid

40 40 buttersæureamid  
 3-[2-Hydroxy-3-(1-oxo-indan-7-yloxy)-propylamino]-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersæureamid  
 2-[2-Hydroxy-3-(1-oxo-indan-7-yloxy)-propylamino]-2,N-dimethyl-N-(2-nitroxy-ethyl)-propansulfonsæureamid  
 4-[2-Hydroxy-3-(2-methyl-indol-4-yloxy)-propylamino]-N-methyl-N-(2-nitroxy-ethyl)-buttersæureamid  
 trans-3-[2-Hydroxy-3-(2-methyl-indol-4-yloxy)-propylamino]-N-(2-nitroxy-cyclohexyl)-propionsæureamid

45 45 3-[2-Hydroxy-3-(2-methyl-indol-4-yloxy)-propylamino]-3-methyl-buttersæure-(4-nitroxy)-piperidid  
 2-[2-Hydroxy-3-(6-methyl-indol-4-yloxy)-propylamino]-essigsæure-(4-nitroxy)-piperidid  
 3-[2-Hydroxy-3-(6-methyl-indol-4-yloxy)-propylamino]-N-(2,2-dimethyl-3-nitroxy-propyl)-propionsæureamid  
 4-[3-(3-Cyano-indol-4-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-N-methyl-N-(2-nitroxy-ethyl)-buttersæureamid  
 4-[2-Hydroxy-3-(3-methyl-1,2-benzisoxazol-4-yloxy)-propylamino]-4-methyl-valeriansæure-(4-hydroxymethyl)-piperidid

50 50 4-[3-(1,2-Benzthiazol-4-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansæureamid  
 3-[3-(1,3-Benzodioxol-4-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-N-(4-methyl-1-nitroxy-pent-4-yl)-buttersæureamid  
 trans-3-[3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-4-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-N-(4-nitroxy-cyclohexyl)-buttersæureamid

55 55 3,N-Dimethyl-N-(3-nitroxy-propyl)-3-[2-hydroxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-5-naphthyl)-propylamino]-buttersæureamid  
 3-[2-Hydroxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-chinolin-5-yloxy)-propylamino]-N-(2-methyl-1-nitroxy-prop-2-yl)-buttersæureamid

propionsaeureamid  
 3-[2-Hydroxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-chinolin-5-yloxy)-propylamino]-N-(3-nitroxy-propyl)-  
 propionsaeureamid  
 2-[3-(1,2-Dihydro-2-oxo-chinolin-5-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-2,N-dimethyl-N-(4-nitroxy-butyl)-  
 5 propionsaeureamid  
 3-[3-(1,2-Dihydro-2-oxo-chinolin-5-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-  
 buttersaeureamid  
 3-[3-(1,2-Dihydro-7-methyl-2-oxo-chinolin-5-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-N-(3-nitroxy-propyl)-  
 propionsaeureamid  
 10 2-[3-(1,2-Dihydro-3-cyano-2-oxo-chinolin-5-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-propionsaeure-(4-nitroxymethyl)-  
 piperidid  
 trans-4-[2-Hydroxy-3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-formyl-isochinolin-5-yloxy)-propylamino]-4-methyl-N-(4-nitroxy-  
 cyclohexyl)-valeriansaeureamid  
 3-[3-(2H-3,4-Dihydro-benzopyran-8-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-propionsaeure-(4-nitroxy)-piperidid  
 15 4-[3-(2H-3,4-Dihydro-benzopyran-8-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-  
 valeriansaeureamid  
 trans-3-[2-Hydroxy-3-(2H-3-hydroxymethyl-benzopyran-8-yloxy)-propylamino]-3-methyl-N-(2-nitroxy-  
 cyclohexyl)-buttersaeureamid  
 4-[3-(2H-3-Cyano-benzopyran-8-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-valeriansaeure-(4-nitroxymethyl)-  
 20 piperidid  
 4-[2-Hydroxy-3-(2H-3-methoxycarbonyl-benzopyran-8-yloxy)-propylamino]-4-methyl-valeriansaeure-(4-  
 nitroxymethyl)-piperidid  
 3-[3-(2H-3,4-Dihydro-2-oxo-benzopyran-8-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-buttersaeure-(4-  
 nitroxymethyl)-piperidid  
 25 trans-4-[2-Hydroxy-3-(2H-2-oxo-benzopyran-8-yloxy)-propylamino]-4-methyl-N-(2-nitroxy-cyclopentyl)-  
 valeriansaeureamid  
 3-[2-Hydroxy-3-(2H-3-hydroxymethyl-2-oxo-benzopyran-8-yloxy)-propylamino]-3,N-dimethyl-N-(2-nitroxy-  
 ethyl)-buttersaeureamid  
 3-[3-(2H-3,4-Dihydro-benzothiopyran-8-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-N-methyl-N-(4-nitroxy-butyl)-  
 30 propionsaeureamid  
 4-[3-(2H-3,4-Dihydro-benzothiopyran-8-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-  
 valeriansaeureamid  
 2-[3-(2,3-Dihydro-4H-3-oxo-1,4-benzoxazin-5-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-2-methyl-propionsaeure-(4-  
 nitroxy)-piperidid  
 35 2-[3-(2,3-Dihydro-4H-3-oxo-1,4-benzoxazin-8-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-N-(3-nitroxy-propyl)-  
 propionsaeureamid  
 cis-2-[3-(2,3-Dihydro-4H-3-oxo-1,4-benzothiazin-8-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-N-(4-nitroxy-cyclohexyl)-  
 propionsaeureamid  
 3-[3-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-N-(2,2-dimethyl-3-nitroxy-propyl)-  
 40 propionsaeureamid  
 4-[3-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-  
 valeriansaeureamid  
 4-[3-(3,4-Dihydro-2,2-dioxo-1,2-benzoxathiin-8-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-buttersaeure-(4-nitroxymethyl)-  
 piperidid  
 45 3-[3-(3,4-Dihydro-2,2-dioxo-1,2-benzoxathiin-8-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-  
 buttersaeureamid  
 2-[3-(Carbazol-4-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-N-(1-nitroxy-but-3-yl)-essigsaeureamid  
 3-[3-Carbazol-4-yloxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-buttersaeure-(4-nitroxy)-piperidid  
 trans-3-[2-Hydroxy-3-(2-hydroxymethyl-phenoxy)-propylamino]-3-methyl-N-[2-(2-nitroxy-cyclohexyl)-ethyl]-  
 50 buttersaeureamid  
 2-[2-Hydroxy-3-(5-hydroxymethyl-2-methoxy-phenoxy)-propylamino]-2-methyl-N-(4-nitroxy-butyl)-  
 propionsaeureamid  
 4-[2-Hydroxy-3-(5-hydroxymethyl-2-methyl-phenoxy)-propylamino]-4-methyl-valeriansaeure-(4-  
 nitroxymethyl)-piperidid  
 55 2-[3-(2,3-Dimethyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-2-methyl-N-(4-nitroxy-butyl)-propionsaeureamid  
 trans-3-[3-(5-Chloro-2-methoxy-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-N-[2-(2-nitroxy-cyclohexyl)-  
 methyl]-buttersaeureamid  
 4-[2-Hydroxy-3-(2-methoxy-5-methyl-phenoxy)-propylamino]-4-methyl-valeriansaeure-(4-nitroxy)-piperidid

2-[2-Hydroxy-3-(2-methoxy-5-methyl-phenoxy)-propylamino]-2-methyl-propansulfonsäure-(4-nitroxy)-piperidid  
 4-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propylamino)-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid  
 2-[2-Hydroxy-3-(3-methylphenoxy)-propylamino]-2-methyl-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid  
 5 2-[3-(2-Allyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-2-methyl-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid  
 2-[3-(2-Cyano-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-2-methyl-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid  
 2-[2-Hydroxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-propylamino]-2-methyl-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid  
 2-[2-Hydroxy-3-(2-hydroxymethyl-indol-4-yloxy)-propylamino]-2-methyl-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid  
 2-[2-Hydroxy-3-(2-oxo-indolin-4-yloxy)-propylamino]-2-methyl-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid  
 10 2-[2-Hydroxy-3-(1-naphthylloxy)-propylamino]-2-methyl-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid  
 3-[2-Hydroxy-3-(2-oxo-indolin-4-yloxy)-propylamino]-propionsäure-(4-nitroxymethyl)-piperidid  
 3-[2-Hydroxy-3-(3-methyl-phenoxy)-propylamino]-3-methyl-buttersäure-(4-nitroxy)-piperidid  
 3-[3-(2-Allyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-buttersäure-(4-nitroxy)-piperidid  
 15 3-[2-Hydroxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-propylamino]-3-methyl-buttersäure-(4-nitroxy)-piperidid  
 3-[2-Hydroxy-3-(indol-4-yloxy)-propylamino]-3-methyl-buttersäure-(4-nitroxy)-piperidid  
 3-[2-Hydroxy-3-(1-naphthylloxy)-propylamino]-3-methyl-buttersäure-(4-nitroxy)-piperidid  
 3-[2-Hydroxy-3-(3-methyl-phenoxy)-propylamino]-3-methyl-buttersäure-(4-nitroxymethyl)-piperidid  
 20 3-[3-(2-Cyano-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-buttersäure-(4-nitroxymethyl)-piperidid  
 3-[2-Hydroxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-propylamino]-3-methyl-buttersäure-(4-nitroxymethyl)-piperidid  
 3-[2-Hydroxy-3-(indol-4-yloxy)-propylamino]-3-methyl-buttersäure-(4-nitroxymethyl)-piperidid  
 4-[3-(2-Allyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-N-(2-nitroxy-ethyl)-valeriansäureamid  
 25 4-[2-Hydroxy-3-(indol-4-yloxy)-propylamino]-4-methyl-N-(2-nitroxy-ethyl)-valeriansäureamid  
 4-[3-(2-Allyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-N-[(1-ethoxycarbonyl-2-nitroxy)ethyl]-valeriansäureamid  
 4-[3-(2-Allyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino-4-methyl-N-[(1-carboxy-2-nitroxy)ethyl]-valeriansäureamid

30

Beispiel 1

3-[2-Hydroxy-3-(1-naphthylloxy)-propylamino]-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersäureamid fumarat

35

21.0 g 3-Amino-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersäureamid werden in 300 ml n-Butanol gelöst und mit 6.0g 2,3-Epoxy-1-(naphthyl-1-oxy)-propan versetzt. Man röhrt 15 h bei Raumtemperatur und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird an Kieselgel mit Methylchlorid/Methanol (80:20) chromatographiert. Das erhaltene Öl (13.2 g) wird in Ethylacetat mit 3.88 g Fumarsäure versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 10.8 g (68% d.Th.) Fumarat vom Schmelzpunkt 120-122°C.

In analoger Weise wurden erhalten:

45

50

55

Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
1) 3-[2-Hydroxy-3-(3-methyl-phenoxy)-propylamino]-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersäureamid fumarat aus 2,3-Epoxy-1-(3-methyl-phenoxy)-propan und 3-Amino-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersäureamid	21	127-128 (Ethylacetat)
2) 3-[3-(2-Allyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-N-(3-nitroxypropyl)-buttersäureamid aus 1-(2-Allyl-phenoxy)-2,3-epoxy-propan und 3-Amino-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersäureamid	52	Oel
3) 3-[3-(2-Cyano-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersäureamid aus 1-(2-Cyano-phenoxy)-2,3-epoxy-propan und 3-Amino-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersäureamid	32	Oel
4) 3-[2-Hydroxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-propylamino]-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersäureamid fumarat aus 2,3-Epoxy-1-(2-methoxy-phenoxy)-propan und 3-Amino-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersäureamid	16	95-98 (Ethylacetat)

Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg. mittel)
5) 3- [2-Hydroxy-3-(4-methyl-carbonyloxy-2,3,5-trimethyl-phenoxy)-propylamino]-3-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-buttersäureamid fumarat  aus 2,3-Epoxy-1-(4-methylcarbon-yloxy-2,3,5-trimethyl-phen-oxo)-propan und 3-Amino-3-methyl-N-(3-nitro-xy-propyl)-buttersäureamid	42	104-106 (Ethylacetat)
6) 4-[3-(2-Allyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-valeriansäure-(4-nitroxy)-piperidid fumarat  aus 1-(2-Allyl-phenoxy)-2,3-epoxy-propan und 4-Amino-4-methyl-valerian-säure-(4-nitroxy)-piperidid	14	112-114 (Ethylacetat)
7) 2-[2-Hydroxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-propylamino]-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid cyclaminat  aus 2,3-Epoxy-1-(2-methoxy-phenoxy)-propan und 2-Amino-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propion-säureamid	39	133-135 (Ethylacetat)
8) 2-[2-Hydroxy-3-(3-methyl-phenoxy)-propylamino]-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid cyclaminat  aus 2,3-Epoxy-1-(3-methyl-phenoxy)-propan und 2-Amino-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäure-amid	48	134-136 (Ethylacetat)

Bezeichnung		Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg. mittel)
9)	2-[3-(2-Allyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid cyclaminat  aus 1-(2-Allyl-phenoxy)-2,3- epoxy-propan und 2-Amino-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid	36	128-129 (Ethylacetat)
10)	2-[3-(2-Cyano-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid cyclaminat  aus 1-(2-Cyano-phenoxy)-2,3- epoxy-propan und 2-Amino-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid	37	103-105 (Ethylacetat)
11)	2-[2-Hydroxy-3-(2-methyl-phenoxy)-propylamino]-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid cyclaminat  aus 2,3-Epoxy-1-(2-methyl-phenoxy)-propan und 2-Amino-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid	48	148-150 (Ethylacetat)

Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
12) 4-[2-Hydroxy-3-(3-methyl-phenoxy)-propylamino]-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid benzoat  aus 2,3-Epoxy-3-(3-methyl-phenoxyl)-propan und 4-Amino-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid	34	104-107 (Aceton)
13) 4-[3-(2-Allyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid  aus 1-(2-Allyl-phenoxy)-2,3-epoxy-propan und 4-Amino-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid	59	Öl
14) 4-[3-(2-Allyl-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-valeriansäure-(4-nitroxymethyl)-piperidid fumarat  aus 1-(2-Allyl-phenoxy)-2,3-epoxy-propan und 4-Amino-4-methyl-valeriansäure-(4-nitroxymethyl)-piperidid	54	135-138 (Ethylacetat)

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg. mittel)
15)	<p>4-[3-(2-Cyano-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid benzoat</p> <p>aus</p> <p>1-(2-Cyano-phenoxy)-2,3-epoxy-propan</p> <p>und</p> <p>4-Amino-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid</p>	15	128-130 (Aceton)
16)	<p>4-[2-Hydroxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-propylamino]-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid benzoat</p> <p>aus</p> <p>2,3-Epoxy-1-(2-methoxy-phenoxy)-propan</p> <p>und</p> <p>4-Amino-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid</p>	28	102-104 (Aceton)
17)	<p>4-[2-Hydroxy-3-(1-naphthyl-oxy)-propylamino]-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid fumarat</p> <p>aus</p> <p>2,3-Epoxy-1-(1-naphthyl-oxy)-propan</p> <p>und</p> <p>4-Amino-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid</p>	64	134-136 (Ethylacetat)

## 3-[2-Hydroxy-3-(indol-4-yloxy)-propylamino]-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid cyclaminat

5 3.8 g (0.02 mol) 2,3-Epoxy-1-(indol-4-yloxy)-propan werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 21.3 g (0.1 mol) 3-Amino-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid versetzt. Nach 2 d Rühren bei Raumtemperatur wird im Vacuum bei max. 20°C Badtemperatur eingeengt. Der Rückstand wird in 200 ml Ethylacetat gelöst und 3 x mit 100 ml Wasser extrahiert. Die Ethylacetatphase wird darauf mit 2 N Milchsäure extrahiert, dann durch Zugabe von Kaliumcarbonat die Base wieder freigesetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische  
10 Phase wird mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vacuum bei 20°C abdestilliert. Es verbleiben 5.8 g Öl. Durch Lösen in 50 ml Ethanol und Zugabe von 2.7 g Cyclohexansulfaminsäure werden nach Absaugen der Kristalle 2.2 g Cyclaminat der Titelverbindung vom Schmp. 124-125°C erhalten, d.s. 20 % d.Th..

In analoger Weise werden erhalten:

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
1) 3-[2-Hydroxy-3-(2-hydroxy-methyl-indol-4-yloxy)-propylamino]-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid cyclaminat aus 2,3-Epoxy-1-(2-hydroxy-methyl-indol-4-yloxy)-propan und 3-Amino-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid	20	108-109 (Ethanol/Di-ethylether)
2) 2-[2-Hydroxy-3-(indol-4-yloxy)-propylamino]-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid cyclaminat aus 2,3-Epoxy-1-(indol-4-yloxy)-propan und 2-Amino-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid-	40	131-132 (Ethanol)
3) 2-[2-Hydroxy-3-(2-hydroxy-methyl-indol-4-yloxy)-propylamino]-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid cyclaminat aus 2,3-Epoxy-1-(2-hydroxy-methyl-indol-4-yloxy)-propan und 2-Amino-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid-	42	128 (Ethanol)
4) 2-[2-Hydroxy-3-(2-oxo-indolin-4-yloxy)-propylamino]-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid cyclaminat aus 2,3-Epoxy-1-(2-oxo-indolin-4-yloxy)-propan und 2-Amino-2-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid-	20	158-160 (Ethanol)

Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
5) 3-[2-Hydroxy-3-(2-hydroxy-methyl-indol-4-yloxy)-propylamino]-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid cyclaminat aus 2,3-Epoxy-1-(2-hydroxy-methyl-indol-4-yloxy)-propan und 3-Amino-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid	20	131 (Ethanol)
6) 3-[2-Hydroxy-3-(indol-4-yloxy)-propylamino]-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid <u>hemifumarat</u> aus 2,3-Epoxy-1-(indol-4-yloxy)-propan und 3-Amino-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid	15	177-180 (Ethanol)
7) 3-[2-Hydroxy-3-(2-hydroxy-methyl-indol-4-yloxy)-propylamino]-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid cyclaminat aus 2,3-Epoxy-1-(2-hydroxy-methyl-indol-4-yloxy)-propan und 3-Amino-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid	10	131 (Ethanol)
8) 2-[2-Hydroxy-3-(indol-4-yloxy)-propylamino]-2-methyl-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid hemifumarat aus 2,3-Epoxy-1-(indol-4-yloxy)-propan und 2-Amino-2-methyl-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid	50	171-172 (Ethanol)

Bezeichnung		Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
9)	4-[2-Hydroxy-3-(indol-4-yloxy)-propylamino]-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid hemifumarat aus 2,3-Epoxy-1-(indol-4-yloxy)-propan und 4-Amino-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid	43	75 (Ethanol)
10)	4-[2-Hydroxy-3-(2-oxo-indolin-4-yloxy)-propylamino]-4-methyl-valeriansäure-(4-nitroxy)-piperidid hemifumarat aus 2,3-Epoxy-1-(2-oxo-indolin-4-yloxy)-propan und 4-Amino-4-methyl-valeriansäure-(4-nitroxy)-piperidid	10	166 (Ethanol)
11)	4-[2-Hydroxy-3-(indol-4-yloxy)-propylamino]-4-methyl-valeriansäure-(4-nitroxy-methyl)-piperidid hemifumarat aus 2,3-Epoxy-1-(indol-4-yloxy)-propan und 4-Amino-4-methyl-valeriansäure-(4-nitroxymethyl)-piperidid	30	130 (Ethanol)

Beispiel 3

## 3-[2-Hydroxy-3-(4-oxo-indolin-4-yloxy)-propylamino]-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid cyclaminat

5 3.5 g (0.017 mol) 2,3-Epoxy-1-(2-oxo-indolin-4-yloxy)-propan werden in einer Mischung aus 50 ml Methylenchlorid und 50 ml Ethanol gelöst und mit 11 g (0.05 mol) 3-Amino-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid versetzt. Nach 24 h Röhren bei Raumtemperatur wird im Vacuum das Methylenchlorid abdestilliert und die verbleibende alkoholische Lösung noch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt und mit Ethanol und Ether nachgewaschen. Es werden 3.9 g Rohbase erhalten. Nach Anschlämmen in 20 ml Ethanol und Zugabe von 1.8 g Cyclohexylsulfaminsäure wird eine Lösung erhalten, aus welcher das Salz auskristallisiert. Es werden 4.9 g Cyclaminat der Titelverbindung vom Schmp. 160-164°C erhalten, d.s. 50 % d.Th..

15 Beispiel 4

## 3-Amino-N-(3-nitroxy-propyl)-propionsäureamid fumarat

20 28.7 g (0.15 mol) 3-Amino-N-(3-hydroxy-propyl)-propionsäureamid hemioxalat werden unter Röhren bei 5°C in 63 ml 100proz. Salpetersäure eingetragen. Man lässt die Reaktionslösung noch etwa 1 h im Eisbad bei +5°C röhren, gibt dann 1 L Methylenchlorid zu und neutralisiert unter weiterem Röhren mit 2.34 g Kaliumcarbonat x 1.5 H<sub>2</sub>O. Nach einstündigem Röhren im Eisbad werden 100 ml Ethanol zugesetzt und 25 noch etwa 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird abgesaugt und das Filtrat im Vacuum bei max 20°C abdestilliert. Es verbleiben etwa 32 g Rohbase. Durch Lösen in Ethanol und Zugabe von 17.4 g Fumarsäure erhält man 23 g Fumarat der Titelverbindung vom Schmp. 119 - 120° C d. s. 50 % d. Th.

In analoger Weise werden erhalten:

30

35

40

45

50

55

Bezeichnung		Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg. mittel)
1)	3-Amino-3-methyl-N-(3-nitroxypropyl)-buttersäureamid aus 3-Amino-3-methyl-N-(3-hydroxypropyl)-buttersäureamid oxalat	90	Öl
2)	2-Amino-2-methyl-N-(3-nitroxypropyl)-propionsäureamid fumarat aus 2-Amino-2-methyl-N-(3-hydroxypropyl)-propionsäureamid hemioxalat	21	133-134 (Ethanol)
3)	4-Amino-4-methyl-valeriansäure-(4-nitroxy)-piperidid fumarat aus 4-Amino-4-methyl-valeriansäure-(4-hydroxy)-piperidid oxalat	29	263-265 (Ethylacetat)
4)	3-Amino-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid fumarat aus 3-Amino-propionsäure-(4-hydroxy)-piperidid	64	141-142 (Ethanol)

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg. mittel)
5)	4-Amino-4-methyl-N-(3-nitroxy-propyl)-valeriansäureamid fumarat  aus 4-Amino-4-methyl-N-(3-hydroxy-propyl)-valeriansäureamid oxalat	46	102 (Ethylacetat/Aceton)
6)	4-Amino-4-methyl-valeriansäure-(4-nitroxymethyl)-piperidid fumarat  aus 4-Amino-4-methyl-valeriansäure-(4-hydroxymethyl)-piperidid oxalat	65	142-145 (Ethylacetat/Aceton)
7)	2-Amino-2-methyl-propionsäure-(4-nitroxy)-piperidid fumarat  aus 2-Amino-2-methyl-propionsäure-(4-hydroxy)-piperidid hemioxalat	50	185 (Ethanol)

Beispiel 5

46

3-Amino-N-(3-hydroxy-propyl)-propionsäureamid hemioxalat

50 113 g 2-Cyanessigsäureethylester werden in 1 l Methylenechlorid gelöst und mit 75.1 g 3-Amino-1-propanol versetzt. Nach 3 d röhren bei Raumtemperatur wird im Vacuum abdestilliert. Es verbleiben 153 g Rohprodukt von 2-Cyan-N-(3-hydroxy-propyl)-essigsäureamid, d.s. ca. 100 % d.Th..

55 61 g dieses Produkts werden in 300 ml Methanol gelöst, mit 300 ml flüssigem Ammoniak versetzt und mit 20 g Raney-Nickel bei 100 b Wasserstoffdruck und Raumtemperatur hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird das Lösungsmittel im Vacuum abdestilliert, der Rückstand in 400 ml Ethanol gelöst und mit 19.4 g Oxalsäure in 200 ml Ethanol versetzt. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt. Es verbleiben 64.2 g Hemioxalat der Titelverbindung vom Schmp. 140-142°C, d.s. 78 % d.Th..

Analog wird erhalten:

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg. mittel)
5	1) 3-Amino-propionsäure-(4-hydroxy)-piperidid hemioxalat aus 10 2-Cyanessigsäureethylester 4-Hydroxy-piperidin	75	170-172 (Ethanol)
15			

20 Beispiel 6

2-Amino-2-methyl-N-(3-hydroxy-propyl)-propionsäureamid

25 30 g 3-Amino-1-propanol werden mit 129 g 2-Methyl-2-nitro-propionsäuremethylester versetzt und 8 h im Ölbad auf 120°C erhitzt. Man destilliert im Vacuum bei 15 Torr. den Überschuß an Ester ab. Es verbleiben im Rückstand 76 g Rohprodukt von 2-Methyl-2-nitro-N-(3-hydroxy-propyl)-propionsäureamid.

30 Dieses wird ohne weitere Reinigung in 1 L Methanol gelöst und bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoffdruck über Raney-Nickel hydriert. Man saugt vom Katalysator ab und destilliert im Vacuum das Lösungsmittel ab. Es verbleiben etwa 65 g Rohbase. Diese wird in 650 ml Ethanol gelöst und mit 18 g wasserfreier Oxalsäure versetzt. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt. Man erhält 70 g Hemioxalat der Titelverbindung vom Schmp. 156-158°C, d.s. 85 % d.Th.

Analog wird erhalten:

35

	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg. mittel)
40	1) 2-Amino-2-methyl-propionsäure-(4-hydroxy)-piperidid hemioxalat aus 45 2-Methyl-2-nitro-propionsäuremethylester und 50 4-Hydroxy-piperidin	30	197 (Ethanol)
50			

55 Beispiel 7

## 3-Amino-3-methyl-N-(3-hydroxy-propyl)-buttersäureamid hemioxalat

5 100 ml 3,3-Dimethyl-acrylsäureethylester werden in 1.5 L Ethanol gelöst und im Autoklaven mit 1.5 L Ammoniak versetzt. Man presst Stickstoff auf (100 b) und erwärmt 110 h auf 50°C. Nach Entspannen und Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 90 g (86 % d.Th.) Rohprodukt von 3-Amino-3-methyl-buttersäureethylester.

10 33.6 g dieses Produkt werden in 110 ml Ethanol gelöst, in einen Autoklaven gegeben und mit 87 ml 3-Hydroxy-propylamin versetzt. Man röhrt 100 h bei 50°C unter einer Stickstoffatmosphäre von 100 b. Nach dem Entspannen und dem Entfernen des Lösungsmittels wird im Glasrohröfen destilliert. Man erhält bei 0.04 b und 190°C Ofentemperatur 26.5 g (66 % d.Th.) Öl von 3-Amino-3-methyl-N-(3-hydroxy-propyl)-buttersäureamid. Dieses wird in Isopropanol gelöst und heiß mit 6.84 g Oxalsäure versetzt. Man lässt abkühlen und saugt ab. Man erhält 27.0 g (53 % d.Th.) Kristalle der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 123-125°C.

15 Analog wird erhalten.

20	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg. mittel)
25	1) 3-Amino-3-methyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-buttersäureamid aus 3-Amino-3-methyl-buttersäureethylester und 2-Hydroxy-ethylamin	44	Öl

35

Beispiel 8

## 4-Amino-4-methyl-valeriansäure-(4-hydroxy)-piperidid oxalat

40

Zu einer Lösung von 180 ml 2-Nitropropan in 25.8 ml 35proz. Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung und 100 ml t-Butanol tropft man bei ca. 35°C 181 ml Acrylsäuremethylester. Man lässt abkühlen und extrahiert mit Methylenechlorid und Wasser, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert ( $K_p$  = 84-87°C). Man erhält 285 g (82 % d.Th.) 4-Methyl-4-nitro-valeriansäuremethylester.

175 g dieses Produkts werden mit 500 ml 2 N-Natronlauge versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Wasser wird abdestilliert und der feste Rückstand im Vacuumtrockenschränk getrocknet. Man erhält 183.1 g (100 % d.Th.) Natriumsalz von 4-Methyl-4-nitro-valeriansäure.

50 Zu einer Suspension dieses Salzes in 1 L Methylenchlorid gibt man unter Kühlung 208.2 g Phosphorpentachlorid. Man lässt 15 h bei Raumtemperatur röhren, saugt vom Ungelösten ab und engt das Filtrat ein. Es verbleiben 153 g (85 % d. Th.) eines Öls von 4-Methyl-4-nitro-valeriansäurechlorid.

55 Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-piperidin in 340 ml Aceton, 35.7 g Natriumacetat und 218 ml Wasser tropft man bei 0-5°C eine Lösung von 39.1 g 4-Methyl-4-nitro-valeriansäurechlorid in 108 ml Aceton. Man lässt 15 h bei Raumtemperatur röhren, destilliert das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand mit 600 ml Methylenchlorid auf und wäscht zweimal mit je 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Es verbleiben 57.9 g des Rohprodukts von 4-Methyl-4-nitro-valeriansäure-(4-hydroxy)-piperidid.

Obiges Rohprodukt wird in 600 ml Ethanol gelöst, im Autoklaven mit 600 ml Ammoniak und 8 g Raney-Nickel versetzt und 10 h bei 40°C und 80 b Wasserstoffdruck hydriert. Man entspannt, engt ein und verreibt den festen Rückstand mit Ethylacetat. Es verbleiben 33.8 g eines Feststoffes. Dieses wird in Isopropanol gelöst und in der Hitze mit 14.2 g Oxalsäure versetzt. Man läßt abkühlen und saugt ab. Man erhält 39.5 g (55 %) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 106-109°C.

5 Analog werden erhalten:

10	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg. mittel)
15	1) 4-Amino-4-methyl-N-(3-hydroxy-propyl)-valeriansäureamid hemioxalat  aus 4-Methyl-4-nitro-valeriansäurechlorid und 3-Hydroxy-propylamin	80	166 (Ethanol)

25

30

35

40

45

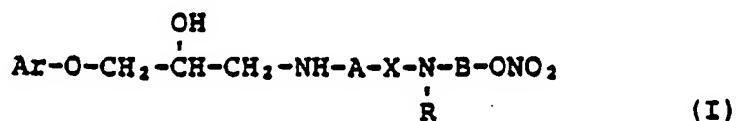
50

55

5	Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg. mittel)
10	2) 4-Amino-4-methyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-valeriansäureamid hemioxalat " aus 4-Methyl-4-nitro-valeriansäurechlorid und 2-Hydroxy-ethylamin	64	91 (Ethanol)
15			
20	3) 4-Amino-4-methyl-valeriansäure-(4-hydroxymethyl)-piperidid oxalat " aus 4-Methyl-4-nitro-valeriansäurechlorid und 4-Hydroxymethyl-piperidin	36	Öl
25			
30			
35			

## Ansprüche

## 40 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

Ar eine substituierte oder unsubstituierte aromatische oder heteroaromatische Gruppe bedeutet,

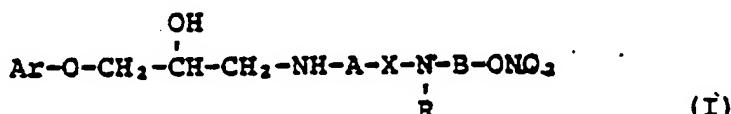
50 A eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette von 1-8 C-Atomen, wobei eine  $-\text{CH}_2-$ -Gruppe durch eine Cycloalkylengruppe von 3-7 C-Atomen ersetzt sein kann, bedeutet  
 X eine  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$  oder  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ -Gruppe bedeutet  
 B eine geradkettige, mono-oder bicyclische, gegebenenfalls verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette von 1-12 C-Atomen, worin eine  $-\text{CH}_2-$ -Gruppe durch eine Cycloalkylen-Gruppe von 3-7 C-Atomen ersetzt sein kann und/oder bis zu 2  $-\text{CH}_2-$ -Gruppen jeweils durch ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom oder eine  $-\text{S}(=\text{O})-$  oder  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ -Gruppe ersetzt sein können, bedeutet  
 55 R Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Nitroalkyl-Gruppe von 1-6 C-Atomen darstellt, oder R auch gemeinsam mit dem benachbarten Stickstoffa-

tom und einer  $-\text{CH}_2-$ -Gruppe der Kette B einen heteroaliphatischen Ring mit 4-6 C-Atomen aufspannen kann, bedeutet sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

## 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

#### 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

45



## Worin

Ar eine substituierte oder unsubstituierte aromatische oder heteroaromatische Gruppe bedeutet,  
A eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette von 1-8 C-Atomen, wobei eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine

55 Cycloalkylengruppe von 3-7 C-Atomen ersetzt sein kann, bedeutet  
 X eine  $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)-$  oder  $-S(=O)_2$ -Gruppe bedeutet  
 B eine geradkettige, mono-oder bicyclische, gegebenenfalls verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette von 1-12 C-Atomen, worin eine  $-CH_2$ -Gruppe durch eine Cycloalkylen-Gruppe von 3-7 C-

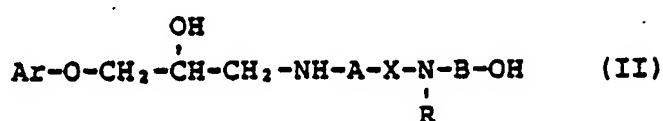
Atomen ersetzt sein kann und/oder bis zu 2 -CH<sub>2</sub>-Gruppen jeweils durch ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom oder eine -S(=O)-oder -S(=O)<sub>2</sub>-Gruppe ersetzt sein können, bedeutet

5 R Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Nitroxyalkyl-Gruppe von 1-8 C-Atomen darstellt, oder R auch gemeinsam mit dem benachbarten Stickstoffatom und einer -CH<sub>2</sub>-Gruppe der Kette B einen heteroaliphatischen Ring mit 4-6 C-Atomen aufspannen kann, bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

10



15

in der A, Ar, B, X und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, einer Nitratester-Bildungsreaktion unterwirft, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel III



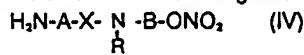
20 in der Ar' die gleiche Bedeutung wie Ar hat oder gegebenenfalls eine entsprechende Synthesevorstufe sein kann und Z eine der Gruppierungen

25



darstellt, worin Y eine reaktive Gruppe bedeutet,

b1) mit einem Amin der allgemeinen Formel IV



30

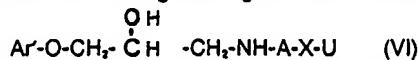
in der A, B, X und R die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder

b2) mit einem Amin der allgemeinen Formel V



35 worin A und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und U eine nucleofuge Gruppe ist zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

35



umsetzt und diese, gegebenenfalls nach Ueberfuehrung der Gruppe Ar' in die Gruppe Ar mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII

40



in der B und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII

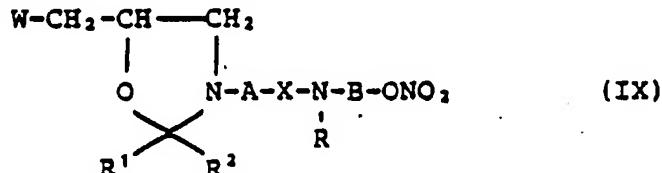


45

in der Ar' die oben angegebenen Bedeutungen hat

c1) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX

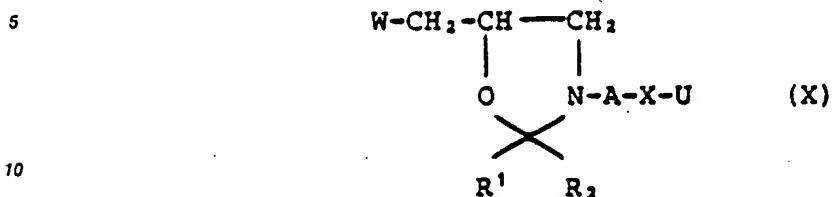
50



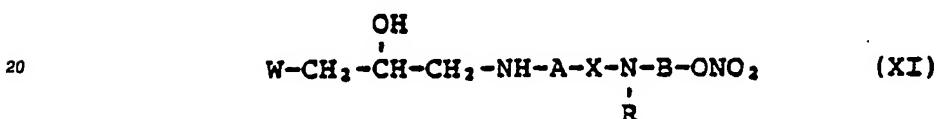
55

worin A, B, X und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, W Mesyloxy, Tosyloxy oder Halogen, R, Wasserstoff oder Alkyl und R<sup>2</sup> unabhaengig Wasserstoff, Alkyl oder Phenyl bedeuten oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem benachbarten Kohlenstoffatom ein Carbonyl-Radikal bilden, umsetzt, und gegebenen-

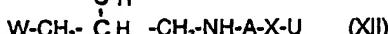
falls die Gruppe Ar' in die Gruppe Ar ueberfuehrt und den Oxazolidin-Ring spaltet, oder c2) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X



15 worin A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, U und W die oben genannten Bedeutungen haben, umsetzt, den Oxazolidin-Ring spaltet und die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VI, gegebenenfalls nach Überführung der Gruppe Ar in die Gruppe Ar, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII umsetzt, oder c3) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



25 in der A, B, W, X und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt und gegebenenfalls die Gruppe  $A_r'$  in die Gruppe Ar ueberfuehrt, oder  
c4 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII



in der A, W, X und U die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VI umsetzt und diese, gegebenenfalls nach Ueberfuehrung der Gruppe Ar' in die Gruppe Ar, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII umsetzt, und anschließend gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen in ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze überführt.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 4, in der

35 Ar eine unsubstituierte oder durch Halogen-, Cyano-, Hydroxy-, Amino-, Formyl-, Nitro-, Carboxyl-, Carbamoyl-, Trifluormethyl-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Bicycloalkyl-, Alkanoyl-, Alkoxy-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Alkoxyalkoxyalkyl-, Alkoxyalkoxy-, Alkenyloxy-, Alkenyloxyalkyl-, Alkinyloxy-, Alkinyloxyalkyl-, Cycloalkoxy-, Alkythio-, Alkythioalkyl-, Morpholino-, Acylamino-, Acylaminoalkyl-, Acyloxy-, Alkoxy carbonyl-, Cycloalkyloxycarbonyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-,

40 Dialkylaminocarbonylaminolalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkoxy-, wobei bei den letzteren 4 Gruppen die beiden endständigen Alkylgruppen zusammen mit dem Stickstoffatom auch eine cyclische Gruppe mit vier oder fünf C-Atomen bilden können, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylaminoalkyl-, Cycloalkylaminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxy carbonylaminoalkyl-, Cycloalkoxycarbonylaminoalkyl-, Carbamoylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Cycloalkylaminocarbonylalkyl

45 oder Alkylaminocarbonylalkoxy-Gruppen substituierte Phenylgruppe oder eine unsubstituierte oder durch Alkyl-, Cyano-, Hydroxyalkyl-, Hydroxy-, Oxo-, Formyl-, Alkanoyl-, Alkylicarbonylamino-, Alkoxy carbonyl- oder Morpholino-Gruppen substituierte Thiadiazolyl-, Naphthyl-, Indenyl-, Indolyl-, Indazolyl-, Imidazolyl-, Benzimidazolyl-, Benztriazolyl-, Benzofuranyl-, Benzodioxolyl-, Benzothiophenyl-, Benzthiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Benzodiazinyl-, Benzopyranyl-,

50 Benzothiinyl-, Benzothiazinyl-, Benzothiadiazinyl-, Benzoxathiiinyl-, Benzoxazolyl-, Benzisoxazolyl-, Benzoxazinyl-, Benzodioxinyl- oder Carbazolyl-Gruppe, wobei eine oder mehrere Doppelbindungen hydriert sein können, bedeutet,

A eine geradkettige oder verzweigte Alkenenkette von 1-8 C-Atomen, wobei eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Cycloalkylengruppe von 3-7 C-Atomen ersetzt sein kann, bedeutet

55 X eine  $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)-$  oder  $-S(=O)_2$ -Gruppe bedeutet  
 B eine geradkettige, mono- oder bicyclische, gegebenenfalls verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkenlenkette von 1-12 C-Atomen, worin eine  $-CH_2-$ -Gruppe durch eine Cycloalkylen-Gruppe von 3-7 C-Atomen ersetzt sein kann und/oder bis zu 2  $-CH_2-$ -Gruppen jeweils durch ein Sauerstoffatom oder Schwefel-

5 Atom oder eine  $-S(=O)$ -oder  $-S(=O)_2$ -Gruppe ersetzt sein können, bedeutet

6 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Nitroalkyl-Gruppe von 1-6 C-Atomen darstellt, oder R auch gemeinsam mit dem benachbarten Stickstoffatom und einer  $-CH_2$ -Gruppe der Kette B einen heteroaliphatischen Ring mit 4-6 C-Atomen aufspannen kann,

7 bedeutet

8 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 5, in der A eine geradkettige Alkylenkette mit 1 - 3 C-Atomen oder eine verzweigte Alkylenkette mit 2 - 5 C-Atomen bedeutet,

10 X eine  $-C(=O)$ -,  $-S(=O)$ -oder  $-S(=O)_2$ -Gruppe bedeutet,

11 B eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2 - 6 C-Atomen bedeutet,

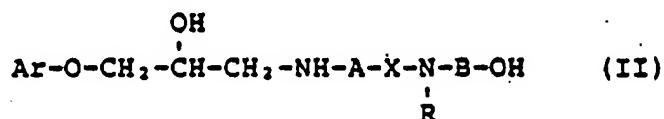
12 R Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 6 C-Atomen oder R gemeinsam mit dem benachbarten Stickstoffatom und einer  $CH_2$ -Gruppe der Kette B einen heteroaliphatischen Ring mit 4 - 6 C-Atomen aufspannen kann, bedeutet,

13 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

14. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 sowie gegebenenfalls übliche Träger- und Hilfsstoffe.

15. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz- und Kreislauferkrankungen.

16. Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin

17 Ar eine substituierte oder unsubstituierte aromatische oder heteroaromatische Gruppe bedeutet,

18 A eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette von 1-8 C-Atomen, wobei eine  $-CH_2$ -Gruppe durch eine Cycloalkylengruppe von 3-7 C-Atomen ersetzt sein kann, bedeutet

19 X eine  $-C(=O)$ -,  $(S=O)$ -oder  $-S(=O)_2$ -Gruppe bedeutet

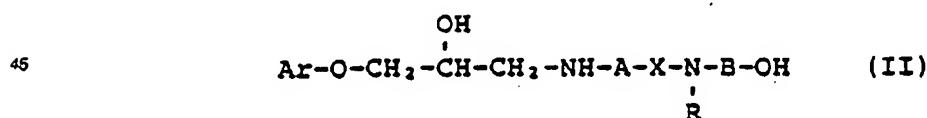
20 B eine geradkettige, mono-oder bicyclische, gegebenenfalls verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette von 1-12 C-Atomen, worin eine  $-CH_2$ -Gruppe durch eine Cycloalkylen-Gruppe von 3-7 C-

21 Atomen ersetzt sein kann und/oder bis zu 2  $-CH_2$ -Gruppen jeweils durch ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom oder eine  $-S(=O)$ -oder  $-S(=O)_2$ -Gruppe ersetzt sein können, bedeutet

22 R Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Nitroalkyl-Gruppe von 1-6 C-Atomen darstellt, oder R auch gemeinsam mit dem benachbarten Stickstoffatom und einer  $-CH_2$ -Gruppe der Kette B einen heteroaliphatischen Ring mit 4-6 C-Atomen aufspannen kann, bedeutet.

23 bedeutet.

24. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin

26 Ar eine substituierte oder unsubstituierte aromatische oder heteroaromatische Gruppe bedeutet,

27 A eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette von 1-8 C-Atomen, wobei eine  $-CH_2$ -Gruppe durch eine Cycloalkylengruppe von 3-7 C-Atomen ersetzt sein kann, bedeutet

28 X eine  $-C(=O)$ -,  $-S(=O)$ -oder  $-S(=O)_2$ -Gruppe bedeutet

29 B eine geradkettige, mono-oder bicyclische, gegebenenfalls verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette von 1-12 C-Atomen, worin eine  $-CH_2$ -Gruppe durch eine Cycloalkylen-Gruppe von 3-7 C-

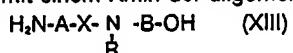
30 Atomen ersetzt sein kann und/oder bis zu 2  $-CH_2$ -Gruppen jeweils durch ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom oder eine  $-S(=O)$ -oder  $-S(=O)_2$ -Gruppe ersetzt sein können, bedeutet

31 R Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Nitroalkyl-Gruppe von 1-6 C-Atomen darstellt, oder R auch gemeinsam mit dem benachbarten Stickstoffatom

tom und einer  $-\text{CH}_2-$ -Gruppe der Kette B einen heteroaliphatischen Ring mit 4-6 C-Atomen aufspannen kann, bedeutet.

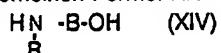
dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise  
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel  $Ar-O-Z$  (III)

5 a1) mit einem Amin der allgemeinen Formel XIII



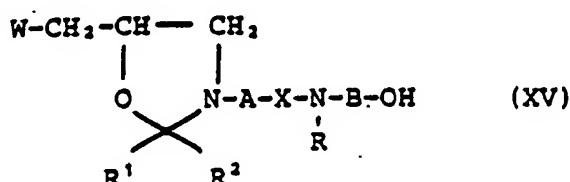
in der A, B, X und R die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder

10 in der V, VI und VII die oben angegebene Bedeutung hat, um eine Verbindung der allgemeinen Formel V zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VI umsetzt und diese, gegebenenfalls nach Ueberfuehrung der Gruppe Ar' in die Gruppe Ar, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV

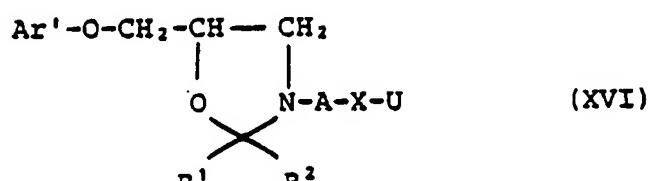


in der B und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt, oder

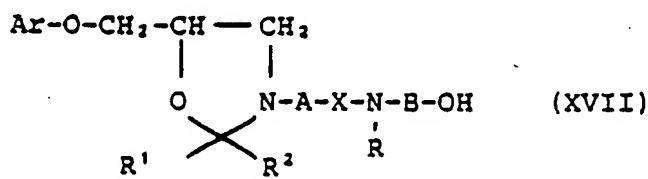
15 In der B und F die oben angegebenen Bezeichnungen für:  
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel  $Ar-OH$ -(VIII)  
b1) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV



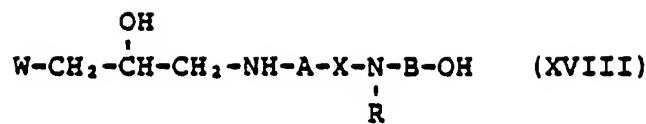
25 in der A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W, X und R die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und den Oxazolidin-Ring spaltet, oder



in der Ar', R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, X und U die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und diese, gegebenenfalls vor oder nach Ueberfuehrung der Gruppe Ar' in die Gruppe Ar, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XVII



50 in der Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, X, R und B die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und dann den Oxazolidin-Ring spaltet, oder  
 b3) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X umsetzt, den Oxazolidin-Ring spaltet und die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VI, gegebenenfalls nach Ueberfuehrung der Gruppe Ar' in die Gruppe Ar, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV umsetzt, oder  
 55 b4) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVIII



5

in der A, B, W, X und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt und gegebenenfalls die Gruppe Ar' in die Gruppe Ar ueberfuehrt, oder

10 b5) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VI umsetzt, und diese, gegebenenfalls nach Ueberfuehrung der Gruppe Ar' in die Gruppe Ar, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV umsetzt,

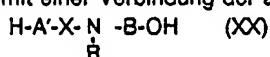
c) eine Verbindung der allgemeinen Formel III mit Ammoniak oder einem geschuetzten Amin umsetzt, gegebenenfalls die Schutzgruppen abspaltet und die Gruppe Ar' in die Gruppe Ar ueberfuehrt und die entstandene Verbindung XIX

15



in der Ar die angegebene Bedeutung hat,

c1) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XX



20

in der X, R und B die oben angegebenen Bedeutungen haben und A' die gleiche Bedeutung wie A hat, wobei aber eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe in A' durch eine C=O-Gruppe ersetzt ist, umsetzt und das entstandene Imin in situ oder anschließend reduziert, oder

c2) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XXI

25

in der A', X und U die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, das entstandene Imin in situ oder anschließend weiter zur Verbindung der allgemeinen Formel VI reduziert und diese mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV umsetzt.

11. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 9 als Zwischenprodukte für die Herstellung von  
30 Verbindungen gemäß Anspruch 1, 2 oder 3.

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 88 10 2169

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
A	EP-A-0 200 915 (BOEHRINGER MANNHEIM) * Ansprüche * ---	1	C 07 C 103/50 C 07 D 209/08 C 07 D 209/34 C 07 D 211/46 A 61 K 31/16 A 61 K 31/40
A	EP-A-0 004 532 (MERCK PATENT) * Ansprüche * ---	1	
A	FR-A-2 333 498 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES) * Ansprüche * -----	1	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.4)			
C 07 C 103/00 C 07 D 209/00 C 07 D 211/00 A 61 K 31/00			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 31-05-1988	Prüfer PAUWELS G.R.A.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			